

Aus
dem Zoologischen Garten Leipzig

Morphologie der Blutzellen ausgewählter pflanzenfressender Zootiere

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Karsten Stief
aus Langen

Leipzig, 2002

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan:

Prof. Dr. Gotthold Gäbel

Betreuer:

Prof. Dr. Klaus Eulenberger

Gutachter:

Prof. Dr. Klaus Eulenberger, Zoologischer Garten Leipzig GmbH

Prof. Dr. Johannes Seeger, Veterinär Anatomisches Institut der Veterinärmedizinischen
Universität Leipzig

Dr. Christine Osmann, Zoologischer Garten Dortmund

Tag der Verteidigung: 5.11.2002

Meinem Herrn Jesus Christus gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung	7
2. Literaturübersicht	8
2.1 STAMMZELLEN	8
2.2 ERYTHROZYTEN	11
2.3 LEUKOZYTEN.....	20
2.3.1 GRANULOZYTÄRES SYSTEM.....	20
2.3.2 AGRANULOZYTÄRES SYSTEM.....	33
2.3.2.1 MONOZYTEN.....	33
2.3.2.2 LYMPHOZYTEN	38
2.3.2.3 THROMBOZYTEN	47
2.4 TIERARTLICHE BESONDERHEITEN	52
3. Tiere, Material und Methoden.....	58
4. Ergebnisse	60
4.1 ROTES RIESENKÄNGURU UND BENNETKÄNGURU.....	60
4.2 GREVY-ZEBRA.....	66
4.3 SPITZMAULNASHORN	69
4.4 ASIATISCHER ELEFANT.....	73
4.5 HIRSCHEBER.....	77
4.6 ZWERGMUNTJAK.....	80
4.7 MOSCHUSTIER	83
4.8 BURMA-LEIERHIRSCH.....	86
4.9 KAMELIDEN	89
4.10 ROTSCHILD´S GIRAFFE	98
4.11 DAMAGAZELLE.....	101
4.12 SÄBELANTILOPE	104
4.13 ANOA	107
4.14 YAK	111
4.15 MÄHNENSPRINGER.....	114
4.16 DALLSCHAF.....	117
5. Diskussion	121
6. Zusammenfassung.....	131
6.1 SUMMARY	131
7. Literaturverzeichnis.....	133
DANKSAGUNG	173

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ADCC	antibody dependent cell-mediated cytotoxicity
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BFU-E	erythropoetischen Vorläuferzellen
B-Lymphozyten	vom Erstbeschreiber nach dem Fundort Bursa Fabricii benannt
Ca ⁺⁺	Calciumion mit zweifach positiver Ladung
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CD	cluster of differentiation
CFU-E	colonie forming unit type E
CFU-GEMM	colonie forming unit type myelopoetische Stammzelle
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CSF	colony stimulating factor, Stammzellfaktor
DTS	dichte tubuläre System
DNA	desoxyribonucleinacid
ECF-A	eosinophiler Chemotaxiefaktor
ECP	eosinophiles kationisches Protein
et al.	et alii
Fc-Rezeptor	fragment crystallizable-Rezeptor
fMLP	Formyl-Methionin-Leucin-Phenylalanin
GM-CSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor
h	Stunde
H ₁	Histaminrezeptor Typ 1
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HLA-positiv	human leukocyte antigen
IFN-γ	Interferon Typ γ
IgE	Immunglobulin Typ E
IL-3	Interleukin 3
Ka	Kalium
LDL	low density lipoprotein
IP ₃	Inositoltriphosphat
LPS	Lipopolysaccharide
MBP	major basic protein

M-CSF	macrophage coloning stimulate family
MHC	major histocompatibility complex
MIF	migrationsinhibierender Faktor
µm	Mikrometer
MMS	monozytäres Makrophagen System
ml	Milliliter
MPS	Monozytäres Phagozytose System
Na	Natrium
NADPH	reduziertes Nikotinsäureamiddinukleotidphosphat
NK-Zelle	Natürliche Killer Zelle
nm	Nanometer
O ₂	Sauerstoffmolekül
OCS	open canalicular system
PAF	platelet activating factor
PAS-positise Substanz	periodic acid schiff reaction positiv
PDECGF	plateletderived endothelial cell growth factor
pH-Wert	negativ dekadische Logarithmus der H ⁺ -Konzentration
pg	Picogramm
PGG ₂	Prostaglandin der Typ G ₂
PGI ₂	Prostacyclin Typ I ₂
Pn	Präparatnummer
PP	Pyrophosphat
rER	raues endoplasmatisches Retikulum
RNA	Ribonucleinacid
TCR-Komplex	T-cell receptor (T-Zellrezeptor)
Tf B	Transferrin der Untergruppe B
TGF	transforming growth factors
T-Lymphozyten	im Thymus gereifter Lymphozyt
TXA ₂	Tromboxan Typ A ₂
SRS-A	slow reacting substance of anaphylaxis
VLDL	very low density lipoprotein
X-Chromosom	X-förmiger Erbgutfaden

1. Einleitung

Morphologisch lassen sich lichtmikroskopisch neun verschiedene Zellarten im Blut der Säugetiere unterscheiden. Diese Blutzellen sind grob in drei Kategorien einzuordnen, erstens in die Erythrozyten, zweitens die Blutplättchen und drittens die Leukozyten. Die Leukozyten sind wiederum nach ihrer Morphologie in drei Gruppen einzuteilen: die Granulozyten, die Lymphozyten und die Monozyten. Die Granulozyten können nach Anfärbung ihrer zytoplasmatischen Granula mit der Giemsa-Färbung in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten eingeteilt werden. Die Lymphozyten können bei dieser Färbung in naive Lymphozyten, zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen, Effektorzellen und Blutplasmazellen differenziert werden. Ontogenetisch lässt sich diese Aufteilung jedoch nicht halten.

Bei vielen Krankheiten verändern sich die Gestalt und Anzahl der Blutzellen. Die Morphologie der Blutzellen ist vom Menschen und vielen Nutz- und Heimtieren bekannt. Dennoch gibt es viele Tierarten, vor allem Zootiere bzw. exotische Tierarten, von denen keine Beschreibungen der Zellen vorliegen. Es treten dann im Zusammenhang mit den hämatologischen Befunden solcher Tiere Probleme auf, da die tierartlichen Unterschiede in der Gestalt, Menge und prozentualen Anteil der Blutzellen zu finden sind. Die mikroskopische Untersuchung der Blutzellen kann Aufschluss über den Gesundheitszustand des Tieres geben und ein wichtiges Arbeitsmittel für die Diagnostik bei kranken Tieren sein.

Es treten qualitative und quantitative Besonderheiten auf, deren Ursprung entweder in der für das Tier typischen Blutzellgestalt liegt, oder aber in der pathologischen Veränderung der Blutzelle. Für den Untersuchenden ist es daher entscheidend zu wissen, ob es sich somit um physiologische oder pathologische Erscheinungen handelt.

Für die Diagnostik eignet sich am besten der optische Vergleich, da eine Beschreibung der Zellen allein häufig nicht alle Details zu übermitteln vermag.

Nachdem eine quantitative Arbeit über die hämatologischen und klinischen Referenzwerte von HAYDEE (1997) vorgelegt wurde, beschäftigt sich vorliegender Atlas mit der Morphologie der Blutzellen einiger im Zoologischen Garten Leipzig gehaltener pflanzenfressender Zootiere.

2. Literaturübersicht

2.1 Stammzellen

Das gesamte hämatopoetische System des Körpers bildet sich aus sogenannten Stammzellen, die in der Lage sind, in Leukozyten, Erythrozyten und Blutplättchen auszudifferenzieren (ABRAMSON et al. 1977). Das Vorhandensein einer pluripotenten Knochenmarkstammzelle, die als Vorläuferzelle der erythrozytären, granulozytären, megakaryozytären und lymphozytären Zellen fungiert, wird durch unterschiedliche Quellen untermauert (RITCHIE u. BROXMEYER 1999). Vor allem die Leukämieforschung gibt darüber Aufschluss (WHANG et al. 1978).

Diese Stammzellpopulation zeichnet sich weiter durch ihre Fähigkeit aus, sich zu replizieren („self-renewal capacity“), um die Blutzellpopulation aufrecht zu erhalten (NAKAHATA u. OGAWA 1982; BROXMEYER 1991).

Die Blutbildung ist von pluripotenten Stammzellen (Hämozytoblasten) abhängig, die ab einem bestimmten Lebensalter nur noch im Gewebe des Knochenmarks zu finden sind. Dort sind sie in ein Gewebe aus Retikulumzellen eingelagert, die für die Ernährung und Differenzierung der Zellen verantwortlich sind. Hier bilden sie hämatopoetische Inseln (BERNSTEIN et al. 1991).

Aufgrund lokaler Faktoren, Zell-Interaktionen (z.B. Interleukin von T-Lymphozyten), Veränderung der Zellumgebung und von humoralen Stoffen werden pluripotente Stammzellen zur Proliferation und Differenzierung angeregt, wobei die Regulationsmechanismen nicht eindeutig geklärt sind (FRIED u. GURNEY 1968; MARCH et al. 1985; FAUSER u. MESSER 1979). Aus den pluripotenten Stammzellen entwickeln sich nun determinierte Vorläuferzellen spezieller Linien der Hämatopoese und bilden eigene Kolonien, z. B. von Neutrophilen/Makrophagen, Erythrozyten und Megakaryozyten. Dies wurde ursprünglich durch In-vitro-Versuche festgestellt und später auch für das menschliche Knochenmark adaptiert (PLUZNICK u. SACHS 1965; BRADLEY u. METCALF 1966; PIKE u. ROBINSON 1970).

In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass omnipotente Stammzellen in pluripotente hämatopoetisch-myelotische und in pluripotente lymphatische Stammzellen ausdifferenzieren (LÖFFLER u. RASTETTER 1999; ZUCKER-FRANKLIN et al. 1990). Diese und die weiteren Differenzierungs- und Proliferationsfähigkeiten der Stammzellen sind für die Bildung von funktionstüchtigen Zellen, die im peripheren Blut als Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten und Thrombozyten nachgewiesen werden können,

verantwortlich (NICOLA u. JOHNSON 1982).

Die Stammzellen haben eine weitere wichtige Eigenschaft. Sie besitzen die Fähigkeit, selbst Faktoren zu bilden, die sie selbst zur Replikation („self-renewal capacity“) anregen. Diese biologische Erneuerungsfähigkeit ist Grundlage für die Aufrechterhaltung des hämatopoetischen Systems. Dies ist entscheidend, da es sonst schnell zu einer Zytopenie infolge einer Knochenmark-Erschöpfung kommen würde, da die meisten Blutzellen eine relativ kurze Lebensdauer besitzen und so die Umsatzrate dementsprechend hoch sein muss. So werden nach einer Rechnung von KOLB bei einem Pferd rund 43 Millionen Erythrozyten in der Sekunde nachgebildet (KOLB et al. 1989).

Die Entscheidung über Replikation, Proliferation und Differenzierung der Stammzellen unterliegt komplizierten und komplexen Aktivierungsprozessen.

Durch den Eintritt einer Stammzelle in die Differenzierungsreihe geht diese dem Pool an Vorläuferzellen verloren und wird in einer sogenannten klonalen Expansion, einer Proliferationskaskade mit anschließender Ausdifferenzierung zur funktionsfähigen Blutzelle. Die Proliferation wird durch spezielle Wachstumsfaktoren wie CSF oder durch Interleukine reguliert (WOLF u. TRENTIN 1968; OPPENHEIM et al. 1986). Während der Proliferation werden aus den Stammzellen Vorläuferzellen gebildet, die nun nicht mehr in die unterschiedlichen Zelllinien differenzieren können. Sie sind komitiert und können ausschließlich in einer Zelldifferenzierungslinie, z.B. der erythropoetischen Reihe, neue Zellen bilden (ISCOVE et al. 1970; DIPERSIO et al. 1978).

Embryonal lassen sich 3 Perioden der Blutbildung unterscheiden, die mesodermale, die hepatolienale und die medulläre Periode (BLOOM u. BARTLEMEZ 1940; DOWNEY 1938; KNOLL 1949). Nach der Ausbildung des knöchernen Skelettes wird die gesamte Hämatopoese vom roten Knochenmark (Textus hemopoeticus) übernommen und reduziert sich dann schließlich nur noch auf die Epiphysen der Röhrenknochen, das Mark der flachen Schädelknochen, der Knochen der Wirbelsäule, Rippen, Sternum und auf das Becken, wo sie das gesamte Leben andauert (SCHNORR 1996). Bei Bedarf werden das gelbe Knochenmark, aber auch die Leber und die Milz als Syntheseort wieder aktiviert.

Die Regulation der Stammzellen wird über zwei Regulationsmechanismen gesteuert, die sich gegenüberstehen. Die Erhaltung des Stammzellenpools geschieht über die self-renewal capacity oder Replikation, über die es bis heute wenig Informationen gibt (NAKAHATA u. OGAWA 1982).

Der zweite Regulationsmechanismus besteht in der Einleitung der Proliferation und Differenzierung der Stammzellen.

Für diesen Regulationsmechanismus gibt es allerdings in der Literatur zahlreiche Hinweise, dass eine Reihe wachstumsstimulierender Faktoren direkt oder indirekt an Stammzellen und Rezeptoren angreifen. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren sind Glykoproteine, die zusätzlich auch die Funktion des reifen Blutes regulieren (JUBINSKY u. STANLEY 1985; TANIGUCHI et al. 1983). Diese Faktoren wirken bereits in niedriger Konzentration in vivo und in vitro. Sie werden von unterschiedlichen Zelltypen produziert und sind gewöhnlich keiner spezifischen Zelllinie zugeordnet. Sie stimulieren gleichermaßen die Proliferation wie auch die Differenzierung der Zellen und wirken meist synergistisch.

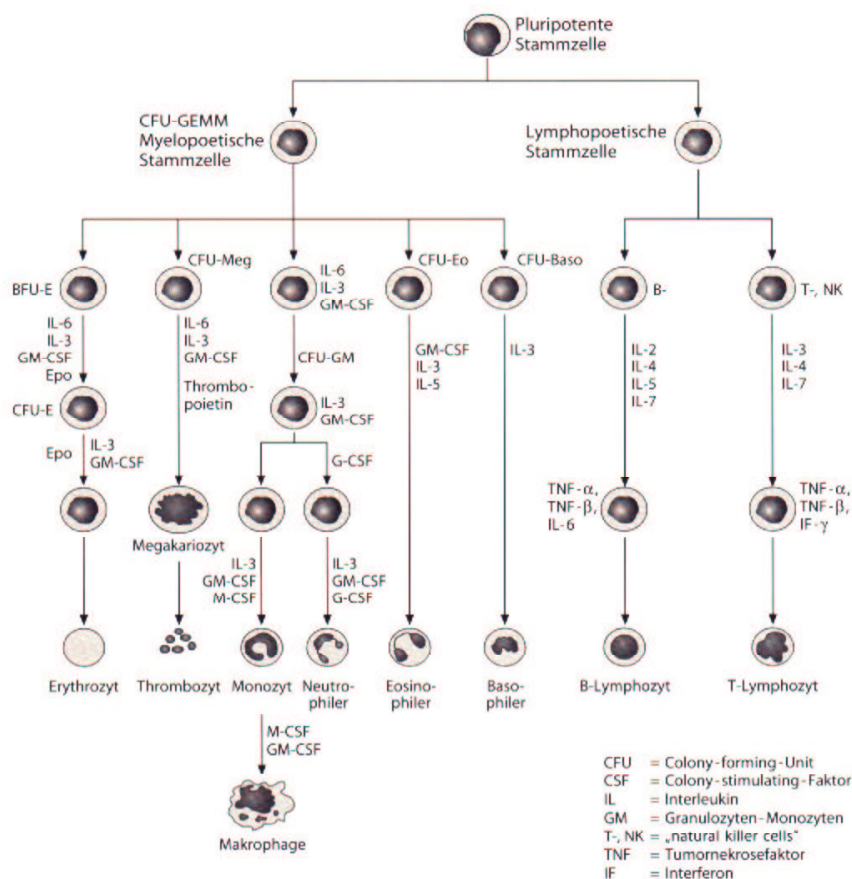


Abb. 1 Hämatopoese

Abb. 1 Aus dem „Atlas der klinischen Hämatologie“ (LÖFFLER u. RASTETTER 1999).

2.2 Erythrozyten

Die Erythrozyten stellen mit 99, 85% die stärkste Fraktion der korpuskulären Bestandteile des Blutes dar. Ihre herausragende Funktion liegt im Gasaustausch und -transport zwischen Lunge und Gewebe, da der größte Teil des O_2 - CO_2 -Transportes an das in den Erythrozyten enthaltene Hämoglobin gebunden ist.

Aus den pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks differenzieren sich im Laufe der Erythropoese zuerst die CFU-GEMM-Zellen.

Die erythropoetische Differenzierung wird im wesentlichen durch die Wirkung des Erythropoetins stimuliert, das hauptsächlich in der Niere gebildet wird (ERSLEV u. KAZAL 1968).

Die Differenzierung der Erythropoese lässt sich in vier Phasen einteilen, die Prä-Amplifikationsphase oder das Vorläuferzellkompartiment, in die Amplifikationsphase, die Reifungsphase und zuletzt in die Funktionsphase (DÖRNER u. CLEMENS 1997).

1. Prä-Amplifikationsphase/Vorläuferzellkompartiment:

In der ersten Phase entstehen nicht identifizierbare, determinierte Erythroblastenvorläuferzellen BFU-E und CFU-E, die sich mehrfach zu Proerythroblasten teilen (SCHOFIELD u. LAJTHA 1976).

2. Amplifikationsphase/Proliferationskompartiment:

In der zweiten Phase durchlaufen die Erythroblasten mehrere Zellteilungen und gleichzeitig beginnt die Hämoglobinsynthese. Die Zellen lagern sich während dieser Phase im Knochenmark zu sogenannten erythrozytären Inseln oder Nestern zusammen. Sie lassen sich aufgrund ihrer strukturellen und färberischen Besonderheiten morphologisch erfassen (LAJTHA 1978).

3. Reifungsphase/-kompartiment:

In der nächsten Phase, der Reifungsphase, reifen die Zellen zum kernlosen Retikulozyt. Hier wird im wesentlichen die Hämoglobinsynthese fortgesetzt und der Erythroblastenkern wird nach seiner Verdichtung schließlich ausgestoßen. Danach bleibt der kernlose Retikulozyt noch zur weiteren Reifung im Knochenmarkgewebe (TAVASSOLI u. CROSBY 1973).

4. Funktionsphase/-kompartiment:

Mit dem aktiven Übertritt des Retikulozyten aus dem Knochenmark ins zirkulierende Blut beginnt die vierte Phase, die Funktionsphase, die mit der Aufnahme des Gastransportes einhergeht. Der Übergang vom Retikulozyten zum Erythrozyten geschieht durch Reifung.

Erythrozyten unterliegen Alterungs- und Abnutzungsprozessen, so dass beim Säugetier die

Erythrozyten durchschnittlich nach 50-120 Tagen vom MPS in der Milz phagozytiert und abgebaut werden (HASS u. TSCHUDI 1990).

Die Abbildungen in der Literaturübersicht sind aus dem „Atlas zur Hämatologie von Hund und Katze“ (KELLER u. FREUDINGER 1983) entnommen und beziehen sich auf den nebenstehenden Text.

Erythroblasten

Aufgrund der Kerngröße, der Basophilie des Zytoplasmas und der Kernchromatinstruktur der Erythroblasten können die Zellen der Erythropoese einzelnen Reifungsstufen des frühen, mittleren und späten Stadiums grob zugeordnet werden, wobei eine Angabe des exakten Zellalters während der Differenzierung nicht möglich ist. Vielmehr lässt sich die Entwicklung und Reifung in Phasen einteilen, die fließend ineinander übergehen. Die meisten Schritte der erythropoetischen Differenzierung und Reifung spiegeln sich in biochemischen Veränderungen sowohl nukleärer als auch zytoplasmatischer Bestandteile wider, beispielsweise in der Abnahme der RNS ausgehend vom Pronormoblasten und dem zunehmenden Erscheinen von Hämoglobin (HAYHOE u. QUAGLINO 1980, THORELL 1947).

Die Kerngröße nimmt während der gesamten Erythropoese ab. Während der Verkleinerung der Kernfläche nimmt jedoch die optische Dichte des Kerns zu. Bis zum basophilen Erythroblaststadium können sich die Zellen teilen, danach erlischt diese Fähigkeit aufgrund des Verlusts der DNS-Synthese. Bei jeder Mitose erfolgt allerdings wieder eine Abnahme der optischen Dichte, die durch die Rückführung des DNS-Gehaltes hervorgerufen wird.

Die basophilen Eigenschaften des Zytoplasmas nehmen in der Amplifikationsphase zu, aber nach jeder Zellteilung sprunghaft ab.

Diese teilweise gegenläufigen und teilweise parallel verlaufenden Veränderungen der morphologischen Parameter bereiten in der exakten Zuordnung der differenzierenden und reifenden Erythroblasten große Schwierigkeiten. Zusätzlich treten bei verschiedenen Erkrankungen morphologische Veränderungen auf, die die Zuordnung der Zellen weiter erschweren, beispielsweise bei einer Eisenmangelanämie (OSTENDORF u. SEEGER 1997). Oftmals werden deshalb die Übergänge in der Literatur als fließende Übergänge beschrieben (LÖFFLER u. RASTETTER 1999).

Proerythroblast

Die Proerythroblasten stellen die jüngste differenzierbare Vorstufe der Erythrozyten dar und enthalten noch kein Hämoglobin. In der Literatur werden zur Größe sehr differente Angaben

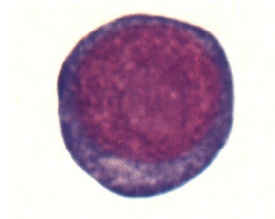


Abb. 2
Proerythroblast

gemacht, die für Säugetiere von 12-25µm reichen (OSTENDORF u. SEEBER 1997; LÖFFLER u. RASTETTER 1999). Sie zeichnen sich durch dunkelbasophiles, oft leicht geschummertes Zytoplasma aus. Der Kern besteht aus einem dichten feinwabigen Chromatingerüst,

das in der Regel bis zu fünf blassblaue Kernkörperchen enthält, die sich allerdings schlecht abgrenzen lassen und die bei der weiteren Reifung auch verschwinden. Proerythroblasten neigen, wie alle erythropoetischen Zellen zu mehrkernigen Formen, die in Kernnähe eine zytoplasmatische Aufhellung aufweisen. Vom Kern aus, der häufig exzentrisch liegt, beginnt auch die Hämoglobineinlagerung. Es wird zunächst eine hellere perinukleäre Zone wahrgenommen, die dann aber die gesamte Zelle einnimmt und unmittelbar zu den polychromatischen Formen überleitet. Gleichzeitig verschwinden die Nukleolen im Kern, das Chromatingerüst wird gröber und zum typischen Erythroblastenkern umgeformt (BESSIS et al. 1983; TAVASSOLI u. CROSBY 1973).

Dieser Differenzierungsschritt zum Proerythroblasten ist hauptsächlich von hormonellen Steuermechanismen abhängig. Das Erythropoetin, ein Sialoglykoprotein, das in der Niere bei Sauerstoffmangel gebildet wird, aktiviert vor allem in dieser Frühphase der Erythropoese die Differenzierung und Proliferation der Zellen (ERSLEV et al. 1980). Weiter beeinflussen auch Steroidhormone, Peptide und Vitamin B₁₂ die Erythrozytenbildung im Knochenmark (LIEBICH 1999).

Erythroblasten

Die Erythroblasten werden in verschiedene Stufen unterteilt, zuerst in die Makroblasten, dann in die basophilen Erythroblasten, die polychromatischen und die orthochromatischen Erythroblasten.

Makroblasten

In der Amplifikationsphase bilden die Makroblasten erythroblastische Inseln als strukturelle Einheit. Erythroblastische Inseln bzw. Nester sind dadurch gekennzeichnet, dass eine oder zwei Histiozyten (Retikulumzellen) mit konzentrischen Schichten reifender Zellen

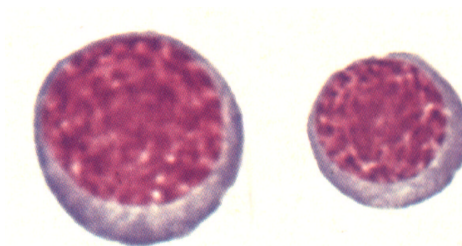
umgeben sind (BESSIS 1958). Der zentral gelegene Histiocyt streckt dünne Ausläufer zwischen die Erythroblasten, so dass eine enge Beziehung zwischen den zytoplasmatischen Ausläufern der Histiocyten und den reifenden Erythroblasten besteht. Diese Verbindung zwischen den Zellen lässt darauf schließen, dass die zentrale Zelle Ernährungsfunktionen übernimmt und auf die Entwicklung der Erythropoese Einfluss nimmt und diese auch induziert. Außerdem wird davon ausgegangen, dass der zentrale Histiocyt die ausgeschleusten Kerne aufnimmt (MARMONT 1979; CASTOLDI 1965).

In den Retikulumzellen sind Ferritinmoleküle eingelagert, die von den Erythroblasten aufgenommen werden können. Es wird auch diskutiert, ob die Retikulumzellen neben diesen Aufräumarbeiten und dem Stoffaustausch mit den Erythroblasten noch die Funktion der Zytokinbereitstellung haben. Reifere Zellen lagern sich häufig im peripheren Raum der erythroblastischen Inseln an (OSTENDORF u. SEEGER 1997).

Die Übergänge von den basophilen Proerythroblasten zu den Makroblasten sind fließend. Das hauptsächliche Unterscheidungsmerkmal zum größeren Proerythroblasten ist das gröber strukturierte Kernchromatin. Das Kernmaterial ist grobschollig, wobei das Chromatingerüst teilweise verklumpt ist. Perinukleär bildet sich ein schmaler, fast ungefärbter Saum, der sich an einer Stelle aufhellt und erweitert (OSTENDORF u. SEEGER 1997).

Basophiler Erythroblast

In der Literatur werden oftmals basophile, polychromatische und orthochromatische Erythroblasten unterteilt und bezeichnet. Allerdings ist dieser feine Grad der Differenzierung



**Abb. 3 basophiler
Erythroblast**

nicht immer angebracht, und für die tägliche Routinearbeit mit Knochenmarkausstrichen erübrigt er sich, da diese Abstufung für die pathologische Entwicklung nicht relevant ist, da basophile

Erythroblasten nicht mehr teilbar sind, sondern nur noch reifen. Für eine rein morphologische Beschreibung und Differenzierung

sind sie jedoch von Interesse.

Im Gegensatz zum Makroblasten ist der Kerndurchmesser ungefähr um die Hälfte verkleinert und enthält neben hellen Feldern kleinschollige oder balkenförmige Verdichtungen. Bei panoptischer Färbung lassen sich nur noch wenige oder gar keine Nukleoli mehr erkennen. Das Kern-Zytoplasma-Verhältnis ist oftmals dasselbe wie beim Proerythroblasten, aber es können auch Zellen mit auffallend schmalen Zytoplasmasaum gefunden werden. Das Zytoplasma ist im Bezug auf die Basophilie ähnlich wie das im Proerythroblasten, allerdings

lässt sich hier zytochemisch bereits Hämoglobin nachweisen (CASTOLDIE u. BEUTLER 1990). Insgesamt erscheint die Zelle kleiner als die der davor beschriebenen Makroblasten.

Polychromatischer Erythroblast

Mit zunehmendem Verlust der basophilen Zytoplasmasubstanz, nimmt auch die Größe der gesamten Zelle immer mehr ab (BESSIS u. BRETON-GORIUS 1962). Das Kern-Zytoplasma-Verhältnis verschiebt sich immer mehr zugunsten des Zytoplasmas. Das Kernchromatin wirkt grobschollig und ist mit hellen speichenförmig angeordneten Aufhellungszonen durchzogen. Die Tingierung des Zytosols wird nun immer rötlicher und erinnert damit immer mehr an einen funktionsfähigen, reifen Erythrozyten (LÖFFLER u. RASTETTER 1999).

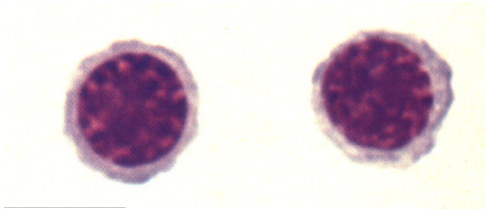


Abb. 4 polychromatischer Erythroblast

Orthochromatischer Erythroblast

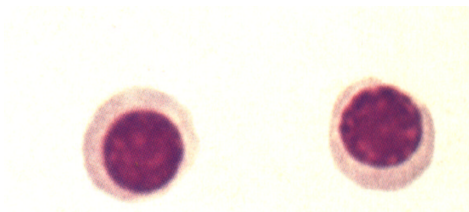


Abb. 5 orthochromatischer Erythroblast

Mit zunehmender Verkleinerung des Kerns gewinnt dieser eine exzentrische Lage, wobei das Kernchromatin so weit verdichtet wird, dass keine Struktur mehr erkennbar ist. Das Zytoplasma hat schließlich dieselbe Färbung wie die eines reifen Erythrozyten. Mit der nun stattfindenden Kernausstößung entwickelt sich aus dem reifen orthochromatischen Erythroblasten der Proerythrozyt bzw. Retikulozyt, dem eine Ausstülpung der Erythroblastenoberfläche und aktive Zell-Kontraktion vorausgeht (BESSIS u. Bricka 1952).

Retikulozyt

Retikulozyten weisen eine ihrem Reifegrad entsprechende Rotfärbung auf, die mit zunehmendem Alter dunkler wird. Dies geschieht aufgrund der zunehmenden Einlagerung von Hämoglobin, das sich rot anfärben lässt. Frühe Formen des Retikulozyten sind im Knochenmark nachweisbar und zwar in den ersten beiden Tagen ihrer Reifung. Am dritten Tag treten sie nach aktiver Durchdringung der Endothelzellschicht in die Zirkulation ein und nehmen ihre Funktion als Gastransportmittel auf. Sie liegen hier mit einem Anteil von 1-2%

der roten Blutzellen vor (HEILMEYER u. WESTHÄUSER 1932).

Durch verschiedene Färbemethoden kann das Alter der Retikulozyten bestimmt werden. Methylenblau wird zur Präzipitation der restlichen RNS verwendet (BESSIS u. BRETON-GORIUS 1964). Durch Acridinorange-Färbung oder Janusgrün lassen sich die in den Retikulozyten enthaltenen Mitochondrien nachweisen, die Rückschlüsse auf das Alter der jeweiligen Zelle zulassen (MARMONT 1960; SCHIFFER 1962). Noch junge Retikulozyten weisen einen hohen Prozentsatz an Mitochondrien und vorhandenen Poly- und Monoribosomen auf, die mit zunehmendem Alter ausgeschleust werden. Im Verlauf seiner Reifung verliert der Retikulozyt auch seine Transferrin-Rezeptoren an seiner Zellmembran (SELIGMAN 1983). Dadurch entsteht der reife Retikulozyt, der somit ein irreversibles Denaturierungsprodukt darstellt.

Normale Retikulozyten haben eine etwa um 13% vergrößerte Projektionsfläche und ein um 20% größeres Zellvolumen als reife Erythrozyten. Bei aktiver Stimulation der Erythropoese, beispielsweise durch Blutverlust, werden im peripheren Blut Retikulozytenpopulationen von rund dem doppelten Erythrozytenvolumen gefunden. Diese Makro- oder Stressretikulozyten werden unter Hämoglobinabgabe und Membranverkleinerung normal große Zellen (OSTENDORF u. SEEGER 1997).

Erythrozyt

Erythrozyten sind die gereiften Zellen der Erythropoese. Im normalen Ausstrich lassen sie sich deutlich rosa-orange anfärben und haben einen Durchmesser, der tierartlich unterschiedlich ist. So hat die Ziege einen Erythrozytendurchmesser von 3,9 μm (KOLB et al. 1989) und der Elefant einen von 9,1 μm . Tiere, die aus höhergelegenen Regionen stammen, in denen die Sauerstoffdichte in der Luft geringer ist, besitzen meist kleinere Erythrozyten aber dafür in einer größeren Anzahl. Dadurch verändert sich nicht das Gesamtvolumen der roten Blutzellen, jedoch nimmt die gesamte Oberfläche zu (HAWKEY u. DENNETT 1990). Aufgrund der Bikonkavität weisen normale Erythrozyten ein helles Zentrum auf, in dem eine geringere Hämoglobinkonzentration herrscht. Im rasterelektronenmikroskopischen Bild wird ihre räumliche Gestalt noch deutlicher.

Durch eine Reihe von Vorgängen in der Blutbahn wird die Oberfläche des Erythrozyten beeinflusst, und durch immunologische Reaktionen und mechanische Beanspruchungen werden diese irreversibel verändert. Durch fortschreitenden Verlust von Membranbestandteilen bilden sich relativ starre Sphärozyten ohne aktiven Stoffwechsel (BRANDEMARK u. BAGGE 1983; LACELLE et al. 1977). Die Funktion des alternden Erythrozyten wird immer mehr eingeschränkt und schließlich wird er durch Zellen vor allem

in der Milz eliminiert (De BOISFLEURY DRES u. MOHANDAS 1977). Dies geschieht nach ungefähr 120 Tagen, wobei die Angaben in der Literatur hier teilweise sehr divergieren, vor allem auch im Bezug auf die unterschiedlichen Säugetiere. Dies gilt auch für die Angaben über den Durchmesser, die Dicke und die Anzahl der Zellen im Blut (LIEBICH 1999, LÖFFLER u. RASTETTER 1999).

Aufgrund von intravitalen Photographien von Erythrozyten im strömenden Blut in sehr kleinen Gefäßen konnte die Verformbarkeit anschaulich bewiesen werden. Sie nehmen oft die Form eines Schirmes an, wobei sich die Achse zur zentralen Strömung hin ausrichtet und die Spitze die Führung übernimmt (OSTENDORF u. SEEGER 1997).

Kinetik der Erythropoese

Aufgrund unterschiedlicher Studien über die Reifungszeit der erythropoetischen Zellen im normalen Knochenmark wird allgemein davon ausgegangen, dass für die Differenzierung, Proliferation und Reifung von der Stammzelle bis zum reifen Erythrozyten sieben Tage benötigt werden (CHAMBERLAIN u. LICHTMAN 1978, TAVASSOLI u. CROSBY 1973). Die Generationszeit der Proerythroblasten beträgt 11-13 h, die der basophilen Erythroblasten 16 h und die der polychromatischen Erythroblasten 26-35 h. Während dieser Phase kommt es zu drei bis vier Zellteilungen (DÖRNER u. CLEMENS 1997, DONOHUE et al. 1958).

Die Transitzeit für die orthochromatischen Erythroblasten beträgt rund 20 h. Obwohl alle orthochromatischen Erythroblasten ihren Nukleus ausstoßen, können im Knochenmark zytologisch und histologisch nur wenige nackte Erythroblastenkerne nachgewiesen werden, so dass angenommen wird, dass der Abbau der ausgeschleusten Kerne sehr rasch vonstatten geht. Die Verweildauer der Retikulozyten im Knochenmark beträgt rund 50 h.

Aufgrund der groben Übereinstimmung von morphologischen und funktionellen Zellklassen werden die Generations- und Transitzeiten aufaddiert, um die Zeitdauer zu errechnen, bis zu der sich aus einem einzigen Erythroblasten eine Kohorte Retikulozyten gebildet hat und diese in die Zirkulation eintreten. Diese Zeitdauer beträgt in diesen oben genannten Studien 5-6 Tage. Diese Zahlen werden auch durch die Ergebnisse aus der Ferrokinetik gestützt (OSTENDORF u. SEEGER 1997).

Die meisten Untersuchungen zur Lebensdauer der Erythrozyten wurden beim Menschen gemacht. Sie liegt beim gesunden Menschen zwischen 110-120 Tagen. Bei Säugetieren hingegen sind diese Angaben sehr unterschiedlich und reichen von 50 Tagen beim Rind bis zu 150 Tagen beim Pferd. Es ist also anzunehmen, dass die Erythrozyten bei jeder Tierart eine unterschiedliche Lebensdauer und Alterung aufweisen (LIEBICH 1999).

Bei einer Verweildauer von 120 Tagen von reifen Erythrozyten im Blut und einer normalen Retikulozytenfrequenz ergibt sich eine Retikulozytenverweildauer von 23 h im peripheren Blut des Menschen. Während dieser Zeit verliert der Retikulozyt seine restlichen Ribosomen und reift dadurch zum Erythrozyten.

Durch die verschwindenden Mitochondrien ist der reifende Erythrozyt wesentlich auf die anaerobe Glykolyse und auf den Abbau von 3-Phosphoglycerinaldehyd angewiesen (KOLB et al. 1989). Energiereiches Phosphat wird zur Aufrechterhaltung der erythrozytären Funktionen und struktureller Integrität benötigt. Auch das Eisen im Hämoglobin muss als zweiwertiges Eisen aufrechterhalten werden. Die Aufrechterhaltung der Scheiben- oder Diskusform ist für die Plastizität und des günstigeren Verhältnisses von Oberfläche zu Volumen wichtig und geht ebenfalls mit Energieverbrauch einher. Diese Form der Erythrozyten macht einen besseren Gasaustausch möglich und bietet günstigere rheologische Eigenschaften. Ein Mangel an ATP ist mit einem Übergang der bikonkaven Erythrozyten in die Kugelform gekennzeichnet und mit Hämolyse verbunden.

Bereits in der Amplifikations- oder Proliferationsphase beginnen Strukturveränderungen, die in kontinuierlicher Folge bis zur Kernausstoßung reichen und dadurch der Reifung dienen.

Die morphologischen Veränderungen während der Entwicklung vom Proerythroblasten zum Erythrozyten sind die zunehmende Verdichtung und Verkleinerung der Erythroblastenkerne, eine Abnahme von Größe und Zahl der Nukleoli und ein Übergang der Zytoplasmafärbung von basophil nach azidophil (DENTON et al. 1974).

Im Verlauf der Erythroblastenreifung findet eine Abnahme des Gesamtproteins im Kern, aber auch im Zytoplasma statt. Die Gesamt-RNS nimmt ebenfalls ab. Mit der Heterochromatisierung geht die Abnahme der Transkriptionsaktivität einher.

Die Hämoglobinmenge nimmt in jeder der Phasen zu, allerdings ist der Gesamteisengehalt erythrozytärer Vorstufen eher gegenläufig dazu. Die eingelagerte Eisenmenge und der Hämoglobingehalt sind allerdings bei den verschiedenen Säugetieren different, so liegt beim Kaninchen in basophilen Erythroblasten 5 pg, in polychromatischen 1,3 pg und in orthochromatischen 0,7 pg Gesamteisen vor (OSTENDOR u. SEEGER 1997).

Es wird angenommen, dass zwischen intra- und extrazellulärem Raum ein reger Eisenaustausch stattfindet.

Hämoglobin

Das Hämoglobin ist das am weitesten untersuchte Proteinmolekül. Es besteht aus vier Peptidketten, die je ein Häm als prosthetische Gruppe besitzen. Das Häm ist über das zentrale Eisenatom mit dem Peptidanteil des Moleküls verbunden und vermag ein Molekül Sauerstoff

zu binden. Dabei geht es in Oxyhämoglobin über, wobei sich die Wertigkeit des Eisens nicht ändert. Diese Reversibilität der Sauerstoffbindung bildet die Grundlage für seine Funktion als Sauerstoffträger.

Die Bindung von Sauerstoff an das Hämoglobinmolekül wird als kooperativ bezeichnet. Ein gebundenes Sauerstoffatom erhöht somit die Affinität für das zweite, zwei gebundene steigern die Affinität für das dritte, bis alle vier Hämgruppen eines Hämoglobinmoleküls gesättigt sind (HUISMAN 1993).

Die Kooperationsfähigkeit wird durch minimale Schiebewegungen zwischen den Untereinheiten des Moleküls bewirkt. Das gesamte Molekül bewegt sich, wenn es Sauerstoff aufnimmt oder abgibt. Im desoxygenierten Zustand sorgen acht Salzbindungen zwischen den einzelnen Hämoglobinketten für eine Versteifung des Moleküls, während es im oxygenierten Zustand vollkommene Freiheit zur Rotation hat.

Diese Kooperationsfähigkeit des Moleküls lässt sich an einer sigmoiden Sauerstoffsättigungskurve ablesen, in der der allosterische Effekt sichtbar wird.

Durch die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff zu binden, wird der Sauerstoffgehalt des Blutes, verglichen mit einer Sauerstofflösung, um das 70fache erhöht. 1g Hämoglobin bindet maximal 1,34 ml Sauerstoff. Die Sauerstoffsättigungskurve hängt allerdings auch von verschiedenen äußeren Faktoren ab, wie Körpertemperatur, pH-Wert und dem Gehalt von 2,3-Diphosphoglycerat.

In Gegenwart von Sauerstoff wird unter physiologischen Bedingungen das 2wertige Hämeisen zu 3wertigem Methämoglobin reduziert und verliert damit seine Fähigkeit zur reversiblen Sauerstoffbindung. Durch die Methämoglobinreduktase wird es ständig reduziert, so dass nur 0,5-2% des gesamten Hämoglobins als Methämoglobin vorliegen (OSTENDORF u. SEEBER 1997).

Regulation der Erythropoese

Obwohl die Regulationsmechanismen nicht vollständig geklärt sind, gibt es doch verschiedene Studien und Theorien auf diesem Gebiet, vor allem zur Steigerung der Erythropoese.

Die Sicherung eines Mehrbedarfs an Erythrozyten, die die normale physiologische Produktion um das 6- bis 10-fache übersteigt, ist durch die Kombination verschiedener Ausschöpfungsmöglichkeiten gegeben.

Allein durch eine kürzere Verweildauer im Vorläufer-, Amplifikations- oder Reifungskompartiment ist eine solche Vervielfachung der Produktionsleistung nicht zu erreichen.

Eine Maßnahme zur Kompensation eines Mehrbedarfs ist die Vergrößerung der erythropoetischen Matrix, die offensichtlich durch das Erythropoetin bewirkt wird. Die vergrößerte erythropoetische Masse breitet sich bei Nagern vor allem in der Milz aus, beim Menschen steht dafür das Fettmark zur Verfügung, das sich in hämopoetisch aktives Knochenmark umwandeln kann.

Erythropoetin garantiert das Überleben von CFU-E und Erythroblasten und steigert die Geschwindigkeit von Proliferation und Hämoglobinisierung reifender Erythroblasten. Weiterhin wird die Verweildauer der Retikulozyten im Knochenmark verkürzt. Dadurch findet ein größerer Teil der Retikulozytenreifung im peripheren Blut statt.

Bei einem chronischen Mehrbedarf von Erythrozyten bleiben allerdings die frühen Vorläuferzellen unbeeinflusst, so dass diese immer noch für einen akuten Mangelbedarf anderen Zelllinien zur Verfügung stehen, beispielsweise für die Granulopoese oder Megakaryozytopoese.

Durch Experimente in vivo konnte gezeigt werden, dass sich bei hämolytischen Anämien die frühen Vorläuferzellen CFU-S und BFU-E normal verhalten, während die CFU-E vier zusätzliche Zellteilungen bis zur Amplifikationsphase durchlaufen. Zusätzlich ist die Transitzeit in den folgenden Kompartimenten verkürzt (OSTENDORF u. SEEGER 1997).

Zusätzlich sind noch die Wirkungen auf Vorläuferzellen durch Kit-Ligand, IL-3 und GM-CSF bekannt. In der Literatur werden weiterhin noch die Effekte von Insulin-like-growth-factor-1, Erythroid-potentiating activity und Activin beschrieben. Neuere Untersuchungen ergaben ein komplexes Zusammenspiel zwischen der Membran von Endothelzellen, Makrophagen und Fibroblasten, die Zytokine und andere Stoffe im Stroma des Knochenmarks präsentieren. Die Anregung zur Proliferation wird zusätzlich im Lumen des Knochenmarks durch Zellinteraktion und durch vom Stroma freigesetzte Zytokine unterstützt (RISCHIE et al. 1999).

2.3 Leukozyten

2.3.1 Granulozytäres System

Granulozyten sind für die unspezifische Abwehr des Organismus zuständig. Sie unterscheiden sich hinsichtlich Morphologie und Funktion deutlich von anderen Leukozyten.

Sie werden im reifen Zellstadium in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten unterteilt, die sich in Kerngestalt, Anfärbbarkeit, Segmentierung und Granulierung unterscheiden.

Reifung der Granulozyten

Neutrophile Granulozyten

Innerhalb der Granulozytopoese sind die Myeloblasten die jüngste, lichtmikroskopisch definierbare Vorstufe der neutrophilen Granulozyten, wobei heute davon ausgegangen wird, dass sie bei den Monozyten ebenfalls als Vorstufe fungieren (MURPHY 1976; BESSIS 1972).

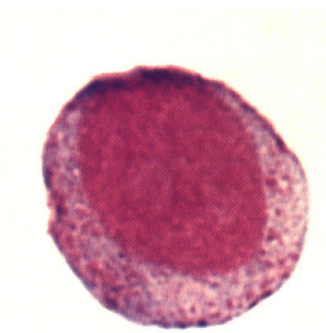


Abb. 6 Myeloblast

Die Granulozytopoese findet unter physiologischen Bedingungen im Knochenmark statt, deshalb sind Myeloblasten unter normalen Bedingungen niemals im peripheren Blut nachweisbar (BAINTON et al. 1971).

Ihr Durchmesser schwankt zwischen 12-20 μm . Sie enthalten einen großen Kern mit relativ homogener Kernstruktur, die eine feine

Granulierung aufweist. Daneben enthält der Nukleus bis zu sechs unscharf abgegrenzte Nukleoli. Um den Kern bildet sich ein schmaler Plasmasaum, der sich basophil anfärbt. Elektronenmikroskopisch lassen sich zahlreiche Mitochondrien und freie Ribosomen sowie vereinzelt raues endoplasmatisches Retikulum im Zytoplasma nachweisen.

Unmittelbar aus den Myeloblasten gehen die Promyelozyten hervor, während die Granulierung des Zellplasmas weiter fortschreitet. Diese Granulierung ist beim reifen Promyelozyten azidophil und lagert sich konzentrisch um die helle Zone der Kerneinbuchtung

an. Das Zytoplasma reagiert zuerst basophil, hellt sich dann aber immer weiter bis zur typischen Myelozytentingierung auf.

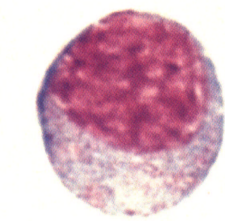


Abb. 7 Myelozyt

Myelozyten mit nur spezifischen Granula ein. Diese Klassifikation ist allerdings nicht haltbar, da heute sogar reife Granulozyten mit primären Granula bekannt sind und die frühen Granula der Neutrophilen-Reihe heterogen sind.

Zuerst treten hauptsächlich die Primär- oder Azurgranula auf, die Peroxidase enthalten und peroxidasepositiv reagieren. Im Laufe der Reifung kommen zunehmend peroxidasenegative oder auch spezifische Sekundärgranula dazu. Die spezifische Granulation besteht aus heutiger Sicht aus Laktoferrin, Lysozym und einem Vitamin B12-bindenden Protein. Sie ist kleiner als

die primären Granula und erscheint elektronenoptisch weniger dicht (LEFFELL u. SPITZNAGEL 1972; CRAMER et al. 1985; KANE u. PETERS 1985). Es wird vermutet, dass sie vom Innern des Golgiapparates ausgehen (BAINTON u. FARQUHAR 1966; BAGGIOLINI 1972). Durch Gradientenzentrifugation und elektronenmikroskopische Zytochemie ist die Unterscheidung von mindestens zwei Typen azurophiler Granula verschiedener Dichte und Peroxydase-Aktivität schon bei frühen Granula möglich (KINKADE et al. 1983, SHANNON u. ZELLMER 1982).

Der Kern weist eine ähnlich zarte Strukturierung wie die des Myeloblasten auf und enthält auch noch bis zu sechs Nukleoli.

Insgesamt sind die Promyelozyten mit einem Durchmesser zwischen 20-25 μm die größten Zellen der Granulo- und Erythropoese. Sie durchlaufen signifikant häufiger Mitosen als im Myeloblastenstadium, wodurch die azurophilen Granula, deren Synthese nun eingestellt wird, „verdünnt“ werden.



Abb. 8
Promyelozyt

Hierdurch reift aus dem Promyelozyt der Myelozyt, dessen Zelldurchmesser zwischen 14 und 20 μm schwankt. Die grobe Promyelozytengranulation wird spärlicher, die typisch feine neutrophile Granulierung herrscht vor. Gleichzeitig wird das Chromatingerüst des

Kerns gröber, wobei er nur noch selten Nukleoli aufweist. Der Kern buchtet sich ein, während die Granulation beinahe vollendet ist.

Diese Zellen werden als Metamyelozyten oder Jugendformen bezeichnet und sind die direkten Vorläufer der neutrophilen Zellen. Sie sind nicht mehr zur Teilung fähig (CRAMER et al. 1985). Vereinzelt treten diese Zellen auch im peripheren Blut auf.

Das nächste Stadium der Zellreifung ist das der neutrophilen Stabkernigen, die sich vom Metamyelozyten dadurch unterscheiden, dass der Kern schmaler und gröber strukturiert ist. Auch beginnende Einschnürungen des Kerns kommen vor.

Die Zellreifung im Knochenmark ist nun abgeschlossen, und die Zellen treten als stabkernige neutrophile Granulozyten in die Zirkulation ein.

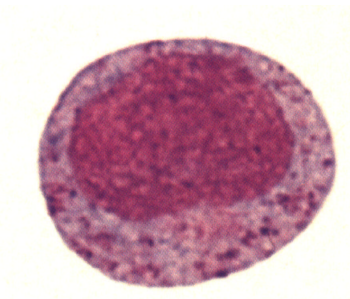
Aufgrund von Reifung bzw. Alterung bilden sich nun Einschnürungen und in deren Folge Brücken zwischen zwei Kernsegmenten, die fadenförmig erscheinen und aus Chromatinfäden bestehen (ZUCKER-FRANKLIN 1968). Beim Menschen liegen bis zu fünf Kernsegmente vor. Die Zellgröße liegt zwischen 10-15 μm (OSTENDORF u. SEEBER 1997). Diese Zellen werden als Segmentkernige bezeichnet.

Von alten oder übersegmentierten Zellen spricht man dann, wenn mehr als fünf Kernsegmente vorhanden sind.

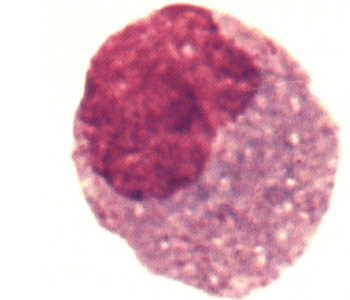
In der Regel verlassen die neutrophilen Granulozyten schon nach wenigen Stunden die Blutbahn im Bereich der Kapillaren durch ihr ausgeprägtes Migrationsvermögen.

Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten entstehen im Knochenmark und können bis zum Erreichen des Promyelozytenstadiums nicht von anderen granulozytären Vorstufen unterschieden werden (ZUCKER-FRANKLIN et al. 1974).



Die eosinophilen Myeloblasten haben ein besonders dunkelblaues Plasma und meist ein bis vier deutlich abgrenzbare Nukleoli. Im Plasma und im Kern können häufig kleine runde achromatische Lücken oder sogar Fettvakuolen nachgewiesen werden (GLEICH u. ADOLPHSON 1986).

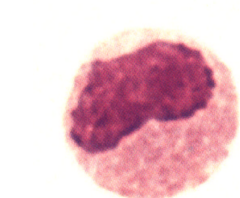


Sicher abgrenzbar gegen die neutrophilen und basophilen sind die eosinophilen Granulozyten erst im Promyelozytenstadium, da hier im reiferen Promyelozytenstadium durch die Bildung der spezifischen eosinophilen Granula der Zellen eine klare Unterscheidung möglich ist (ZUCKER-FRANKLIN u. GRUSKY 1976).

Abb. 9 eosinophiler Myeloblast unten ein eosinophiler Promyelozyt

Die spezifischen eosinophilen Granula sind rund, einheitlich elektronenoptisch dicht und größer als die der neutrophilen Promyelozyten. Diese primären Granula enthalten Peroxydase, saure Phosphatase, Arylsulfatase und eine Anzahl anderer lysosomaler Enzyme (MILLER u. HERZOG 1969). Die Zellen dieses Reifestadiums besitzen immer noch reichlich raues endoplasmatisches Retikulum und eine große Golgi-Zone. Analog der derzeitigen Meinung werden die granulären Enzyme durch Polyribosomen des endoplasmatischen Retikulums synthetisiert. Der Golgiapparat verdichtet und „verpackt“ die membrangebundenen Granula und gibt diese ins Zytoplasma ab. Nach der Auskeimung aus dem Golgi-Apparat sind die Granula kleiner als die in der Peripherie der gleichen Zelle befindlichen (BESSIS u. MAIGNE 1970).

In der folgenden Reifungsstufe, der eosinophilen Myelozyten sind dann die sekundären Granula sehr stark ausgeprägt und der Anteil an azurophilen Granula nur noch gering. Am



Ende dieses Stadiums wird der Kern leicht eingekerbt und hufeisenförmig verändert. Jetzt beginnen auch die kristalloiden Granula in Erscheinung zu treten (ZUCKER-FRANKLIN 1981), die den reifen Eosinophilen

Abb. 10 eosinophiler Myelozyt

charakterisieren. Lichtmikroskopisch färben sie sich mit den meisten routinemäßig verwendeten Farbstoffen beim Blutaussstrich orange bis tiefrot. Als bemerkenswertes Faktum ist hier noch die Autofluoreszenz der eosinophilen Granula zu nennen, die mit der Affinität für die meisten fluoreszierenden Farbstoffe zur Markierung von Antiseren einhergeht (FUERST u. JANNACH 1965).

Die reifen eosinophilen Segmentkernigen haben beim Menschen typischerweise zwei, seltener drei Kernsegmente und sind peroxidasepositiv. Sie haben beim Menschen einen Zelldurchmesser von 12-17 μm und enthalten ungefähr 20% Granula, die beinahe das gesamte Zytoplasma ausfüllen. Das dichte Heterochromatin ist vorwiegend in der Peripherie des Kerns angeordnet, während das locker aufgereichte Euchromatin, das als synthetisch aktives Chromatin anzusehen ist, mehr im Zentrum und in Verbindung mit den Kernporen lokalisiert ist (GLEICH et al. 1986). Häufig behalten die eosinophilen Zellen im Gegensatz zu den reifen neutrophilen einen ziemlich großen Nukleolus. Dadurch wird angenommen, dass die Zellen auch weiterhin an wichtigen synthetischen Vorgängen beteiligt sind, auch nachdem sie das Knochenmark verlassen haben (ZUCKER-FRANKLIN 1968).

Die meisten Granula erscheinen als fußballförmige, membranär begrenzte Organellen, die bei den meisten Spezies eine zentrale stabförmige Struktur zeigen und sich elektronenoptisch von der umgebenden Matrix unterscheiden. Je nach Färbemethode erscheint die Relation der Dichte von Kern zu Matrix unterschiedlich (HARDIN u. SPICER 1970).

Bei Ratte, Maus, Meerschweinchen und beim Menschen konnte nachgewiesen werden, dass der Kern der eosinophilen Granulozyten kristallin ist und aus einem kubischen Gitter von 3nm beim Nager und 4 nm beim Menschen besteht (MILLER et al. 1966).

Die Bildung der spezifischen eosinophilen Granula kommt vermutlich durch Kristallisation der zuerst gebildeten Granula zustande und wird wahrscheinlich durch das im Kern gebildete Protein gesteuert. Dies lässt sich vor allem aus der Beziehung zwischen Größe und Form des Kerns und Größe und Form der Granula schließen (WETZEL 1970). Diese Aufteilung des Kerns wurde allerdings nicht bei allen Spezies gefunden, und auch die funktionelle Bedeutung ist bis jetzt noch nicht bestimmt.

Beim Schwein, der Ratte und beim Menschen konnte in biochemischen Untersuchungen gezeigt werden, dass die Granulakerne zu einem Anteil von über 50% des isolierten Eiweißes aus Arginin bestehen, dem „major basic protein“ (OLSSON et al. 1977). Nach Freisetzung wird es an viele saure Proteine und Membranen gebunden und scheint eine wichtige Rolle bei der Zerstörung von Parasiten zu spielen (GLEICH et al. 1979).

Basophile Granulozyten

Da basophile Granulozyten nur zu einem geringen Prozentsatz im Blut vorkommen, sind sie in Blutausstrichen sehr selten zu finden. Bei manchen Tierarten sind sie aufgrund ihrer tiefviolett-blauen Granula leicht zu identifizieren. Schwieriger ist die Differenzierung und Erkennung verschiedener basophiler Vorstufen, weil diese sehr den Gewebsmastzellen, die ebenfalls im Knochenmark vorkommen, ähneln. Deshalb ist es wichtig, die Ähnlichkeiten und Unterschiede der Basophilen und des Mastzellensystems zu besprechen. Außerdem kann bei niederen

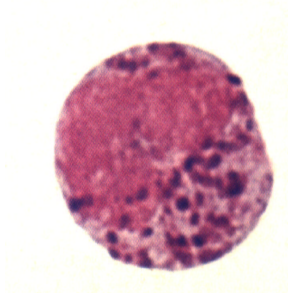


Abb. 11 Myeloblast aus der Basophilen Granulozytenreihe

Vertebraten und pathologischen Zuständen eine Unterscheidung zwischen Basophilen

und Mastzellen morphologisch unmöglich sein (MICHELS 1963), da beim Menschen und anderen Spezies die Heterogenität der echten Basophilen und auch der Mastzellen bekannt ist (LEONARD u. SKEEL 1985; FOX et al. 1985).

Die Basophilen durchlaufen einen ähnlichen Entwicklungsgang wie die Neutrophilen, doch sind sie meist erst ab dem

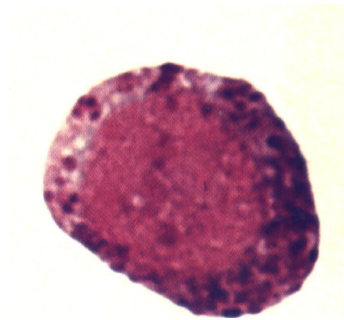


Abb. 12 Myelozyt aus der basophilen Granulozytenreihe

Myelozytenstadium zu differenzieren

(LEARY u. OGAWA 1984). Durch verschiedene Studien mit spezifischen Markern bei zellulären Vorstufen oder auch durch Isolierung der Zellen konnte aufgezeigt werden, dass

Mastzellen und Basophile aus dem Knochenmark stammen (HATANAKA et al. 1979; FOX et al. 1985). Die basophilen Myeloblasten, die im normalen Knochenmark kaum zu identifizieren sind, haben nur einen schmalen Plasmasaum und die Kerne haben die Tendenz, sich deutlich anzufärben.

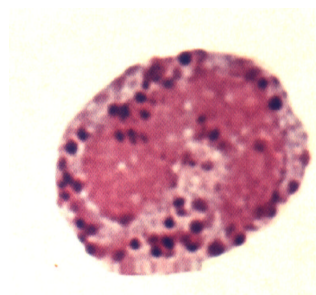


Abb. 13 Promyelozyt aus der Basophilen Granulozytenreihe

Im Promyelozyten entstehen schon die

groben, spezifischen, metachromatischen Granula, die für die basophile Reihe typisch sind.

Im Myelozytenstadium ist die Bildung der Granula weiter fortgeschritten. Diese bedecken nun das Zytoplasma mehr oder weniger und lassen auch den Kern nicht frei.

Beim reifen basophilen segmentkernigen Granulozyten ist der Kern mannigfaltig segmentiert, manchmal kleeblattförmig, aber oft unübersichtlich. Hierbei ist bei manchen Säugetieren eine völlige Überlagerung des Zellkerns mit Granula zu finden.

Das Zytoplasma ist häufig fast vollständig mit groben metachromatischen Granula gefüllt, die ausgewaschen werden können, da sie wasserlöslich sind. Übrig bleiben dann Vakuolen und gelegentlich einzelne basophile Granula (ZUCKER-FRANKLIN 1967).

Reife Basophile lassen sich von Mastzellen des Bindegewebes morphologisch hinsichtlich des segmentierten Kerns und der relativ weniger Granula unterscheiden. Gewebsmastzellen enthalten zahlreiche feinere Granula (VOLLRATH u. WAHLIN 1970). Beide enthalten jedoch Mediatoren für entzündliche und immunologische Reaktionen. Ihre Hauptfunktion stellt die Sekretion von Inhaltstoffen der Granula wie Heparin und Histamin in den Extrazellularraum dar (LELYE 1966; REILEY u. WEST 1953; MAXIMOV 1904).

Morphologie der Granulozyten

Das Blutbild bei den Säugetieren ist hinsichtlich der Häufigkeit von Neutrophilen und Lymphozyten unterschiedlich. Einige Tiere zeigen somit ein sogenanntes neutrophiles Blutbild, beispielsweise Hund und Katze. Bei diesen Spezies ist der Anteil der neutrophilen Granulozyten an der Leukozytengesamtzahl größer als 50% (MOSIMANN et al. 1990). Andere Spezies weisen ein deutlich lymphozytäres Blutbild auf, beispielsweise Schaf, Ziege und Schwein. Allerdings konnten sogar Rassenunterschiede hinsichtlich dieser Einteilung festgestellt werden, so beim Pferd (KRAFT u. DÜRR 1999).

Weiterhin unterscheiden sich manche Tierarten darin, in welchem Segmentierungsstadium die Granulozyten als reife Granulozyten im Blut in Erscheinung treten. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, reife Granulozyten erkennen zu können. Bei Tieren, die im Normalfall segmentierte neutrophile-heterophile Kerne aufweisen, zeichnen sich unreife Zellen durch eine geringere Anzahl oder fehlende Kernsegmente aus.

Bei erhöhtem Bedarf, beispielsweise bei toxischen Zuständen, infektiösen Prozessen oder auch bei Tumorbildung werden unreife Granulozyten ausgeschüttet, die je nach Tierart nicht oder nur wenig segmentiert sind.

Neutrophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten haben einen Durchmesser von 9-12 µm. Der Kern besteht aus meist zwei über einen schmalen Chromatinsteg untereinander verbundenen Segmenten, die mit zunehmender Alterung der Zelle in weitere Segmente zerfallen. Jugendliche neutrophile Granulozyten besitzen einen vorwiegend noch nicht segmentierten, länglichen Kern. Sie werden als stabförmige neutrophile Granulozyten bezeichnet. Die stark basophil gefärbten Segmente enthalten dichte Heterochromatinbereiche (ZUCKER-FRANKLIN 1968).

Im Gegensatz dazu lässt sich das Zytoplasma sowohl mit sauren als auch mit basischen

Färbeverfahren nur schwach anfärben, so dass sich eine rosa-violette Mischfarbe ergibt. Es enthält beim Menschen etwa 200 Granula, von denen rund ein Drittel azurophil und der Rest als spezifisch zu betrachten sind (BESSIS 1977).

Die Granula sind Lysosomen, die lytische Enzyme wie alkalische Phosphatasen, Peroxidasen und Esterasen enthalten. Außerdem sind in den Lysosomen noch PAS-positive Substanzen enthalten, die zur histochemischen Differenzierung wichtig sind (TRUBOWITZ et al. 1961; KAPLOW 1963). Diese Inhaltsstoffe der Lysosomen wirken nicht nur innerhalb der Zelle, sondern werden auch in den Extrazellularraum abgegeben.

Außerdem unterscheidet man die Granula nach dem Inhalt in primäre oder azurophile, in sekundäre oder spezifische sowie tertiäre Granula. Die primären Granula werden, wie im Kapitel „Reifung“ bereits beschrieben, während der Zytopoese immer mehr von den spezifischen Granula verdrängt, bis schließlich der überwiegende Teil des Zellplasmas von spezifischen Granula gefüllt ist (MOSIMANN et al. 1990). Bezüglich der Inhaltsstoffe und der Struktur der Granula gibt es speziesbedingte Unterschiede.

Die Phagozytoseaktivität ist bei den neutrophilen Granulozyten besonders stark ausgeprägt. Aus diesem Grund werden diese Zellen auch Mikrophagen genannt. Die Energiequelle während der Phagozytose, in der stark ansteigende respiratorische Vorgänge stattfinden, stellt die Glykolyse dar (COHN u. MORSE 1960).

Bei weiblichen Tieren verschiedener Spezies wird an den Kernen von neutrophilen Granulozyten ein trommelschlegelähnlicher Kernanhang gefunden. Dieser hat einen Durchmesser von ca. 1,5 µm und enthält den inaktiven, verklumpten Teil des zweiten X-Chromosoms (KOSENOW 1962). Die Differenzierung und Reifung der Myeloblasten zu reifen, zirkulierenden Neutrophilen dauert ca. 7-11 Tage. Der Pool zirkulierender und peripherer Granulozyten befindet sich in einem dynamischen Gleichgewicht, wobei durch Faktoren wie Stress oder Pyrogene der wandständige Pool mobilisiert werden kann (BOOGS 1975; ATHENS et al. 1961). Die Mobilisierung bzw. Hemmung der Granulozytopoese und der Mobilisation ist von einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren abhängig. Die Mobilisierung aus dem postmitotischen Pool des Knochenmarks erfolgt über humorale Faktoren (RYTÖMAA 1978). Glykoproteine mit relativ großer Spezifität (CSF) sind für das Wachstum der Granulozyten-Makrophagen-Kulturen in vitro erforderlich. Prostaglandine der E-Reihe werden in der Literatur als Hemmer der Granulozytopoese beschrieben (KURLAND et al. 1978). Weiter scheinen Makrophagen und natürliche Killerzellen ebenfalls die Regulierung der Myelopoese zu beeinflussen (DEGLIANTONI et al. 1985). Die Stimuli, die die reifen Neutrophilen zum Austritt aus dem Knochenmark veranlassen oder die Auswanderung aus dem wandständigen Pool sind nicht bekannt (CHAMBERLAIN u.

LICHTMAN 1978; LICHTMAN et al. 1978). Bei Eintritt in die Blutbahn nehmen die Neutrophilen die Phagozytosefähigkeit auf und phagozytieren zunächst unspezifisch Mikroorganismen und Fremdpartikel aus dem Blut, später dann auch aus Lymphe und Geweben. Dies geschieht größtenteils mit Hilfe ihrer lysosomalen Enzyme und bakteriziden Agenzien. Mit der Phagozytose geht eine Freisetzung biologisch wirksamer Substanzen einher, die die Gefäßpermeabilität steigern und gleichzeitig lytischen Einfluss auf das Gewebe ausüben (SMOLLICH u. MICHEL 1992). Dabei gehen die Neutrophilen in großer Zahl zugrunde und bilden einen wesentlichen Anteil des Eiters als sogenannte Eiterkörperchen. Sie werden ihrerseits von Makrophagen aufgenommen, metabolisiert und eliminiert. Ein großer Teil der Neutrophilen verlässt den Körper über innere Oberflächen und trägt hier zur Barrierenfunktion des gesamten Organismus bei.

Insgesamt kann die Funktion der neutrophilen Granulozyten in einen schrittweise zu differenzierenden Prozess eingeteilt werden, an dessen Ende die Phagozytose mit der Verdauung bzw. Abtötung des Erregers steht. Zu Beginn einer Endzündungsreaktion werden die Leukozyten aus der Blutbahn rekrutiert und dabei aus dem ruhenden Zustand in einen aktivierten Zustand überführt. Dies geschieht durch Entzündungsfaktoren, die dann auch eine rasche irreversible Bindung an das Gefäßendothel veranlassen. Selektine und Integrine fungieren hierbei als Adhäsionsmoleküle. Durch eine multiple Interaktion zwischen den Rezeptoren und Liganden kommt es zu einer stabilen Adhäsion der Leukozyten an das Endothel. Die Granulozyten verlassen das Gefäß durch die Lücke zwischen zwei Endothelzellen, wobei die Wanderungsrichtung während der Diapedese durch einen chemotaktischen Gradienten bestimmt wird (MAJNO u. PALADE 1961a). Danach folgt die Mobilität der Zelle in Richtung des Gradienten, der gefolgt ist von einer Zytoskelettänderung durch Bakterien, die von Makrophagen, Endothelzellen und aktivierten Granulozyten sowie vom Serum freigesetzt werden. Während der Bindung dieser Chemotaxine an die Zelloberfläche kommt es gleichzeitig zu einer Modulation der Rezeptoren, die neben der Sensibilisierung gegenüber den Chemotaxinen auch einen direkten Einfluss auf Adhäsion, Polarität und Energiestoffwechsel hat. Das Gleichgewicht zwischen Stimulierung der Chemotaxis und der Inaktivierung chemotaktischer Faktoren spielt eine wichtige Rolle bei der Modulation entzündlicher Prozesse (WARD 1974).

Um die Partikel oder Keime aus dem Organismus eliminieren zu können, wird mit unterschiedlichen Mechanismen die Anheftung an den Granulozyten bewirkt. Ein Standardmechanismus ist hier die Opsonierung, die in der Anheftung von Immunglobulinmolekülen oder Komplementfaktoren an der Oberfläche besteht.

Die Adhäsion leitet die Ausbildung von Pseudopodien ein, wobei an den vorgeschobenen

Zellfortsätzen spezifische Rezeptoren zum Binden der Opsonine vorhanden sind (ZUCKER-FRANKLIN u. HIRSCH 1964). Die Zellmembran umfließt das Partikel. Durch Fusion an den distalen Enden der Zellmembran entsteht ein Vesikel oder Phagosom, das die phagozytierten Partikel enthält (SEGAL et al. 1980).

Nun werden die sekundären oder spezifischen Granula in großem Umfang an die Umgebung abgegeben. Diese Freisetzung oder Degranulierung ist für die Mobilisation von weiteren Entzündungsmediatoren, Monozyten und Granulozyten wichtig. Die primären oder azurophilen Granula werden nur freigesetzt, wenn sich phagozytiserbare Partikel in unmittelbarer Nähe befinden, und das geschieht innerhalb von wenigen Sekunden (HIRSCH 1962). Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben sogar eine Verschmelzung der Granula mit der Vakuole nachgewiesen. Der Granulainhalt wird in die Vakuole entleert, und dadurch können die Enzyme direkt an das Bakterium herangebracht werden und verhindern so auch, dass die Zelle der Wirkung ihrer eigenen verdauenden Enzyme ausgesetzt wird (ZUCKER-FRANKLIN u. HIRSCH 1964).

Die Abtötung des phagozytierten Erregers geschieht durch die Bildung von Sauerstoffradikalen in der Zelle oder aber auch durch andere toxische Stoffe wie Wasserstoffperoxid oder Chlorionen. Danach folgt die Verdauung (OSTENDORF u. SEEGER 1997).

Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten sind mit einem Durchmesser von 10-15 µm, teilweise bis 20 µm, die größten Granulozyten. Ihre Lebensdauer beträgt zwischen 3 und 5 Tagen. Der prozentuale Anteil an der Gesamtleukozytenzahl ist relativ gering und variiert ebenfalls bei den verschiedenen Spezies.

Der Kern hat Brillen- oder Hantelform und ist reich an Heterochromatin, das vorwiegend in der Peripherie des Kerns verteilt ist (ZUCKER-FRANKLIN 1981). Außerdem sind auch beim reifen Eosinophilen ein bis zwei Nukleoli vorhanden.

Die Granulation ist gröber als beim Neutrophilen. Da die Granula der Eosinophilen argininreiche basische Proteine besitzen, die sich mit dem sauren Farbstoff Eosin orange färben lassen, stellen sie sich lichtmikroskopisch orange-rot dar (JANEWAY 1997). Die Granula sind beim Pferd mit einem Durchmesser von 3-4 µm die größten, während beim Wiederkäuer die kleinsten Granula zu finden sind (MOSIMANN et al. 1990).

In der Ultrastruktur der Granula bestehen artspezifische Unterschiede. Bei Pferd, Rind, Schwein und Huhn sind beispielsweise homogene Gebilde von starker Elektronendichte zu finden. Bei Ratte, Maus, Meerschweinchen und beim Menschen konnte nachgewiesen

werden, dass der Kern der eosinophilen Granula kristallin ist und aus einem kubischen Gitter mit einer Weite von 3 nm beim Nager und 4 nm beim Menschen besteht (MILLER et al. 1966). Es wird angenommen, dass in den zuerst gebildeten Granula Kristallisation stattfindet, wenn das den Kern bildende Protein eine kritische Konzentration erreicht hat (HARDIN u. SPICER 1970). Biochemische Untersuchungen der Granulakerne beim Schwein, der Ratte und beim Menschen haben aufgezeigt, dass die eosinophilen Granula zu einem erheblichen Teil aus einem basischen Protein mit hohem Arginin-Anteil bestehen. Dieses Protein wird als „major basic protein“ bezeichnet (EGESTEN et al. 1986) und macht über 50% des isolierten Eiweißkörpers aus den eosinophilen Granula aus. Über die eosinophilen Granulozyten ist hinsichtlich Funktion und Kinetik sehr viel weniger bekannt, als über die neutrophilen Granulozyten. Die Proliferations- und Ausreifungszeit dauert insgesamt wahrscheinlich auch 10-12 Tage (MAHMOUD et al. 1977). Danach wandern sie ins periphere Blut, in dem sich meist weniger als 1% der gesamten Eosinophilen aufhalten, da sich die meisten im Knochenmark befinden oder ins Gewebe wandern. Es wird angenommen, dass Eosinophile im Gewebe länger überleben können als im Blut, da dort ihre Halbwertszeit nur 30 Minuten beträgt. Im Gewebe wurden Überlebenszeiten von bis zu 12 Tagen festgestellt (GLEICH u. ADOLPHSON 1986). Die meisten Eosinophilen befinden sich in der Haut, der Lunge, dem Urogenital- und Gastrointestinaltrakt. Das lässt sich mit der Rolle dieser Zellen bei der Abwehr eindringender Fremdorganismen erklären. Eosinophile Granulozyten besitzen drei Effektormechanismen. Sie schütten hochtoxische Granulaproteine und freie Radikale aus, die Mikroorganismen (BAEHNER u. JONSTON 1971) und Parasiten (BUTTERWORTH et al. 1977) töten. Weiter produzieren sie Mediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene und Cytokine (LEWIS et al. 1974), die Entzündungsreaktionen verstärken, indem sie weitere Leukozyten anlocken und diese aktivieren. Eine zusätzliche Aufgabe erfüllen sie, indem sie Mastzellen und Basophile zur Degranulation anregen. Dies geschieht vor allem durch die Ausschüttung des sogenannten „major basic protein“ (EGESTEN et al. 1986).

In der Spätphase allergischer Reaktionen, bei entzündlichen Prozessen und parasitären Erkrankungen ist der Anteil der Eosinophilen im Blut stark erhöht, wobei der Reiz für die Erhöhung der Blut-Eosinophilen vermutlich vom Thymus ausgeht (BASTEN u. BEESON 1970). Der blutplättchenaktivierende Faktor hat eine chemotaktische Wirkung auf Leukozyten und aktiviert Neutrophile, Eosinophile und Blutplättchen (JANEWAY 1997). Sie reagieren auf chemotaktische Reize und sind auch in der Lage, amöboid zu wandern (ZUCKER-FRANKLIN et al. 1966). Sie besitzen H1- und H2-Histaminrezeptoren und reagieren chemotaktisch auf ein Tetrapeptid, das als eosinophiler und chemotaktischer Faktor der Anaphylaxie bezeichnet wird (VERCAUTEREN 1953). Infolgedessen sind sie vermutlich für

die Akkumulation von eosinophilen Granulozyten bei anaphylaktoiden Allergien verantwortlich (HÜBSCHER 1975).

Außerdem enthalten die eosinophilen Granula unter anderem eine zellspezifische Peroxidase, das „major basic protein (MBP)“. Es wirkt toxisch gegenüber Parasiten und Säugerzellen, neutralisiert Heparin und bindet DNS. Außerdem regt es Mastzellen und Basophile zur Degranulierung an (PETERS et al. 1983). Durch H_2O_2 und Halogenide werden Mikroorganismen und Tumorzellen abgetötet und Mastzellen zur Degranulierung angeregt (AGOSTI et al. 1985). Der dritte Bestandteil der Granula ist das eosinophile kationische Protein (ECP). ECP ist eine Ribonuklease, die sich an die Oberfläche von Parasiten bindet und dabei als Toxin fungiert (OLSSON et al. 1986). Weiter verursacht ECP Histaminfreisetzung und beschleunigt die Gerinnung. Die Granula bestehen weiter aus Leukotrienen, die als Hemmstoff für die Lipoxigenase fungieren (JORG et al. 1982). Lysosomale und mikrosomale Enzyme, die für die Proteolyse verantwortlich sind, sind ebenfalls in den Granula enthalten (YOKOTA et al. 1983).

Basophile Granulozyten

Die basophilen Granulozyten kommen am seltensten im Blut vor. Ihr Durchmesser beträgt 8-11 μm . Der Zellkern ist meist 2- bis 3-fach segmentiert und wird häufig durch die stark basophil reagierenden Granula überlagert (WINQVIST 1963). Die Granula enthalten, ebenso wie die der Gewebsmastzellen, Heparin und Histamin. Darüber hinaus können noch Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Serotonin und verschiedene chemotaktische Faktoren vorhanden sein. Auch hier ist der Inhalt je nach Tierart unterschiedlich. Allgemein sind sie oxidasepositiv und zeigen Metachromasie. Ihre Phagozytosefähigkeit und Beweglichkeit sind sehr gering.

Die Blutbasophilen sind den Gewebsmastzellen sehr ähnlich und sind nur schwer voneinander zu differenzieren. Gewebsmastzellen besitzen eine feinere und zahlreichere Granulierung und einen nicht segmentierten Kern (ZUCKER-FRANKLIN 1967; KOBAYASI et al. 1968).

Über die basophilen Granulozyten ist hinsichtlich Kinetik und Funktion im Vergleich zu den anderen Granulozyten am wenigsten bekannt. Ein Grund dafür ist sicherlich die geringe Anzahl der Basophilen im Blut von den meisten Säugern. Es wird vermutet, dass sie eine ähnlich lange Proliferationszeit besitzen wie die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Auch über die Differenzierungslinie und die verschiedenen Entwicklungsstufen ist wenig bekannt, allerdings ist bewiesen, dass die reifen Basophilengranula Histamin (GRAHAM et al. 1955) und Heparin enthalten (AMANN u. MARTIN 1961).

Wie auch die Mastzellen spielen sie eine wichtige Rolle bei Entzündungen und

immunologischen Erkrankungen, insbesondere bei allergischen Sofortreaktionen. Über einen Membranrezeptor an der Oberfläche, der IgE spezifisch binden kann, kommt es zu einer Anheftung spezifischer Antigene. Danach wird die anaphylaktische Degranulierung eingeleitet, wobei präformierte wie auch neu generierte chemische Mediatoren freigesetzt werden (SEYLE 1966). Der Vorgang der Anbindung an IgE-Rezeptoren ist von einer Zunahme der Phospholipidmethylierung, einem Anstieg von cAMP und einer Steigerung der Ca^{++} -Aufnahme begleitet (ISHIZAKA et al. 1984). Die Degranulierung ist eher ein fokales als ein die gesamte Zelle umfassendes Geschehen (TASAKA et al. 1972).

Weiterhin ist bekannt, dass Mastzellen und Basophile Elastasen, Kathepsin, Eosinophilen-Chemotaxie-Faktor (ECF-A) und die sogenannte „slow reacting substance of anaphylaxis“ (SRS-A) enthalten (MEIER et al. 1985; GOETZL u. AUSTEN 1975) und die Freisetzung dieser Mediatoren nicht notwendigerweise mit einer Degranulierung einhergehen muss. Es handelt sich hierbei um eine „piecemeal“-Degranulierung (THEOHARIDES et al. 1985; GOETZL 1983).

Eine weitere Aufgabe der Basophilen scheint in der Endozytose, dem Transport und der Speicherung einer Reihe weiterer wichtiger Stoffe zu liegen. Pinozytose erscheint in starker Ausprägung, wobei die gelösten Stoffe durch Vesikel aufgenommen werden, deren Verschmelzung mit Granula mittels Peroxidase, Thorotrast oder Ferritin dargestellt werden kann (DVORAK et al. 1972; PADAWER 1969). Zusätzlich konnte aufgezeigt werden, dass sie Fettsäuren aus der extrazellulären Matrix aufnehmen (DVORAK et al. 1983).

Die Beweglichkeit der Mastzellen wurde bereits 1904 von Maximov beschrieben (MAXIMOV 1904). In neueren Studien wurde auch gerichtete Beweglichkeit der Mastzellen beschrieben, wobei die Basophilen auf eine große Zahl unspezifischer Reize reagieren, beispielsweise auf bakterielle Produkte, Komplementkomponenten, Kallikrein und Lymphokine (DVORAK et al. 1983).

Die Beziehung zwischen Basophilen und Mastzellen ist folgendermaßen zusammenzufassen: Basophile sind an den im zirkulierenden Blut ablaufenden Initialreaktionen, die Mastzellen an den an das lokale Gewebe gebundenen Reaktionen beteiligt. Außerdem teilen Basophile und Mastzellen Antigeneigenschaften, die andere Granulozyten nicht besitzen, wie beispielsweise Fc-Rezeptoren für IgE. Aufgrund des Vorhandenseins von Naphthol-AS-D-Chlorazetatesterase in den beiden Zelltypen wird die Annahme einer gemeinsamen Zell-Linie stark unterstützt (KATZ et al. 1981; BOLTZ-NITULESCU et al. 1982).

2.3.2 Agranulozytäres System

2.3.2.1 Monozyten

Monozyten bilden zusammen mit den Makrophagen das „monozytäre Makrophagen System“ (MMS), unter anderem auch „mononukleäres Phagozytosesystem“ genannt, wobei Monozyten in der Zirkulation und Makrophagen im Gewebe fungieren (VAN FURTH et al. 1972). Die Monozyten sind die im Blut vorkommenden Vorläufer der Gewebsmakrophagen. Ihre Aufgabe besteht vor allem in der Phagozytose, aber auch in der Repräsentation von

Antigenen. Sie haben somit eine unspezifische Abwehrfunktion, bilden aber ein Bindeglied zur spezifischen Abwehr von Antigenen. Daneben übernehmen sie wichtige Funktionen im Stoffwechsel und in der Ernährung verschiedener Zellen.

Reifung

Auch die Monozyten entstehen ursprünglich aus den pluripotenten Stammzellen im Knochenmark. Von dort aus differenzieren sie sich zu myeloopoetischen Stammzellen, den CFU-GEMM, beim Übergang zu den GM-CSF-Zellen werden sie auf die monozytäre oder

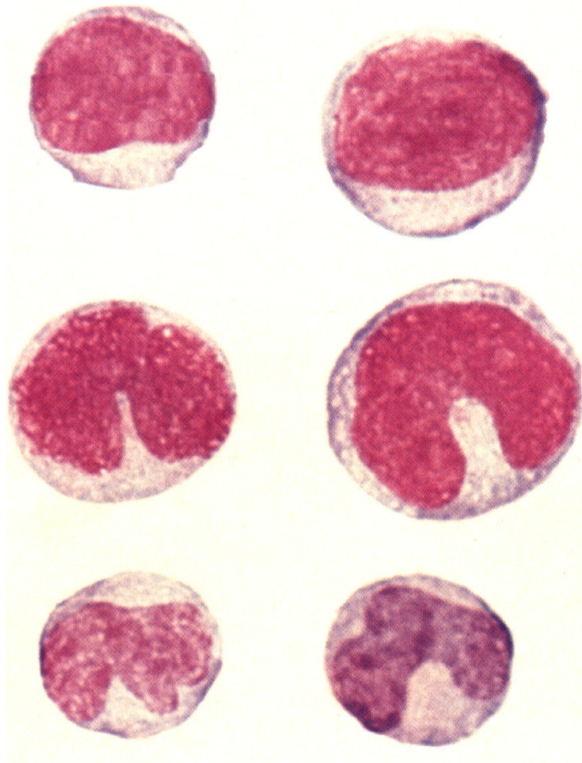


Abb. 14 Stammzellen aus der Monozytenreihe, in der Mitte zwei Monoblasten und darunter zwei Promonozyten

neutrophile granulozytäre Laufbahn geprägt (METCALF 1985). Die jüngste differenzierbare Vorstufe der Monozytopoese ist der Monoblast, der sich innerhalb der Monozyten/Makrophagen- Kolonie zum Promonozyten weiter entwickelt. Dieser Vorgang der Differenzierung wird durch CSF, den Kolonie-stimulierenden Faktor, bewirkt (GROOPMAN et al. 1981; METCALF 1985). Seine Größe beträgt 12-20 μm . Der Kern des Monoblasten ist groß, exzentrisch gelegen und oft zentral gebuchtet. Im dichten, zarten Chromatingerüst finden sich ein bis zu sechs gut abgrenzbare Nukleoli. In der panoptischen Färbung besitzt diese Zelle ein basophiles Zytoplasma, das hell- bis dunkelblau erscheinen kann.

Erst im Übergang zum Promonozyten zeigen sich vereinzelt Granula. Der Promonozyt besitzt einen Durchmesser von 16-22 μm . Der Kern ist gefaltet oder gebuchtet (NICHOLS 1971).

Diese azurophil granulierten Zelle teilt sich oft und bildet so die direkten Vorläufer der Monozyten. Elektronenmikroskopisch lassen sich im Zytoplasma charakteristische Bündel von Filamenten nachweisen. Weiter enthält das Zytoplasma primäre Lysosomen mit Peroxidase, Arylsulfatase und saurer Phosphatase. Es lässt sich eine hohe Peroxydase-Aktivität im rauen endoplasmatischen Retikulum, in den Cisternae des Golgiapparates und in den unreifen Granula nachweisen.

Die Promonozyten stellen bisweilen bis zu 3% der hämatopoetischen Knochenmarkzellen, die aber nur kurz im Knochenmark verweilen.

Im Gegensatz zu den reifen Monozyten weisen die Promonozyten nur eine beschränkte Migrations- und Phagozytoseaktivität und auch eine geringe Plastikadhärenz auf (VAN FURTH et al. 1979).

Sie bilden sich rasch zu reifen Monozyten aus, die in die Zirkulation einwandern und dort ca. 3-8% der zirkulierenden Leukozyten beim Menschen darstellen, und mit einem Durchmesser von 11-18 μm sind sie die größten Zellen des peripheren Blutes, wobei auch hier tierartige Unterschiede bestehen (KOLB et al. 1989).

Monozyten enthalten einen zentral oder auch leicht exzentrisch gelegenen Kern, der gebuchtet, gelappt oder nierenförmig ist. Seine Struktur besteht aus einem feingenetzten Chromatingerüst, das sich in der Nähe der Kernmembran verdichtet. Jüngere Monozyten können auch noch Nukleoli enthalten. Die Membran des Zytoplasma bildet besonders bei aktivierten Monozyten elektronenoptisch viele fingerartige Membranprotrusionen oder Pseudopodien sowie sekundäre peroxidasearme Granula (BREDEROO u. DAEMS 1972). Das Zytoplasma selbst stellt einen großen Teil der Zelle dar und enthält reichlich mit Enzymen ausgestattete Granula, beispielsweise enthalten sie Lysozym, saure Phosphatase, Sulfatasen u.a. (ZUCKER-FRANKLIN 1975).

Die Reifung im Knochenmark nimmt ca. 6 Tage ein. Die Monozyten halten sich dann mit einer Halbwertszeit von 1-3 Tagen im Blut auf und migrieren dann ins Gewebe (WHITELAW 1972). Hier bilden sie die Gewebsmakrophagen, die als freie Makrophagen oder Peritonealmakrophagen zu ca. 25% vorliegen und als sessile Makrophagen zu ca. 75% im Gewebe vorkommen. Dort nehmen sie unterschiedliche Aufgaben und Funktionen wahr und durchlaufen als sessile Makrophagen eine Spezialisierung aufgrund des unterschiedlichen Aufgabenspektrums in den verschiedenen Geweben (CROFTON et al. 1978). Diese Spezialisierung ist allerdings reversibel (FUKS u. ZUCKER-FRANKLIN 1985). Die meisten Makrophagen lagern sich in der Leber an und bilden die von Kupffer-Zellen. Das Monozyten-Makrophagen-System stellt das primäre Eisenspeicherkompartiment dar, indem es Eisen aus dem Blut phagozytiert (SILVERSTEIN et al. 1977). Dies geschieht in Form von Transferrin

und Laktoferrin (HAMILTON et al. 1984; IMBER et al. 1982).

Aus Makrophagen können sich unter bestimmten Umständen, meist krankhaften Veränderungen wie Morbus Crohn oder auch bei anderen granulombildenden Erkrankungen, durch Fusion vielkernige Riesenzellen bilden (WARFEL u. HADDEN 1978).

Morphologie der Monozyten

Mit einem Durchmesser von 11-22 µm, ist der Monozyt die größte Blutzelle. Im basophilen Zytoplasma finden sich azurophile Granula, das von der Stufe des Promonozyten an im rauen endoplasmatischen Retikulum und im Golgiapparat gebildet wird. Diese spezifischen Granula enthalten verschiedene Enzyme, Adhäsionsmoleküle und Rezeptoren, die im Gegensatz zu primären Granula nun stark verdichtet sind. Daneben finden sich häufig Vakuolen im Zytoplasma.

Bei inaktiven Zellen ist die Oberfläche der Zellmembran glatt, während die aktivierte Form viele fingerförmige Ausstülpungen zeigt (FUJINAMI et al. 1981).

Der Kern ist zentral oder leicht exzentrisch gelegen und gebuchtet, gelappt oder nierenförmig gebogen. Er besteht aus einem feinen Chromatinnetz, das sich in der Peripherie verdichtet und je nach Alter noch Nukleoli enthält (NICHOLS 1971).

Um mit seiner Umgebung in Interaktion treten zu können, weist das MMS zahlreiche sekretorische Produkte und eine Vielzahl von Strukturen in der Zellmembran auf. Die Zellmembran enthält unterschiedliche Oberflächenproteine, die der Immunglobulin-, Selektin- und Integrinsuperfamilien zugeordnet werden können (KARNOVSKY u. LAZDINS 1978M; ADAMS u. HAMILTON 1984). Dadurch können beispielsweise T-Zellen aktiviert und Kollagen an Endothelzellen gebunden werden (TAKEMURA u. WERB 1984).

Durch den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) besteht eine Interaktion zwischen dem MMS und den Lymphozyten. Makrophagen nehmen Ag auf und exprimieren diese über MHC I und II. Hierdurch werden CD8- bzw. CD4-T-Zellen aktiviert (BELLER u. UNANUE 1982). Die Monozyten-Makrophagen-Membran-Antigene (STRASSMANN et al. 1985) und die Rezeptoren für Fc des Immunglobulins (UNKELESS u. WRIGHT 1984) und für Komplement-Proteine (WALKER u. YEN 1982) sind ebenfalls Membranbestandteile des mononukleären Phagozytosesystems.

Weiter weisen die Monozyten zahlreiche Rezeptoren auf, die bei pathologischen Prozessen eine Rolle spielen, wie beispielsweise die Rezeptoren für Lipoproteine (LDL, VLDL) (BROWN u. GOLDSTEIN 1983) oder lektinartige Rezeptoren, die bei Entzündungsvorgängen zur Beseitigung freigesetzter Glykoproteine mit Hydrolaseaktivität dienen können.

Das MMS enthält sekretorische Produkte zahlreicher verschiedener Stoffklassen. In der Literatur konnten mehr als 50 verschiedene Substanzen oder Stoffgruppen nachgewiesen werden (ADAMS u. HAMILTON 1984). Viele Produkte sind wichtig für den Beginn und Fortgang von Entzündungsvorgängen oder für die Regelung von Hämatopoese und Immunsystem oder auch für die Steuerung diverser Vorgänge wie Anaphylaxie, Fieber, Angiogenese, Tumormetastasierung und –kachexie (DINARELLO 1985).

Bei Phagozytose, Kontakt mit Immunkomplexen, Anaphylatoxin oder bestimmten bakteriellen Bestandteilen kommt es in Monozyten und Makrophagen zu einer sprunghaften Zunahme des oxidativen Stoffwechsels der Glukose, zum sogenannten respiratorischen „burst“ (BABIOR 1984). Mit Hilfe von $\text{NADPH} + \text{H}^+$ wird Wasserstoffperoxid gebildet, aus dem eine Reihe starker Oxidantien wie Hydroxylradikale und Hypochlorsäure gebildet werden kann. Diese Stoffe wirken mikrobizid und können in Phagozytosevesikeln oder extrazellulär gebildet werden. Dadurch können pathogene Mikroorganismen eliminiert werden (JOHNSTON 1981). Zum eigenen Schutz besitzen die Zellen antioxidative Systeme wie Glutathion und Katalase.

Die Monozyten und Makrophagen wandern in Gebiete lokaler Entzündungen, wobei sie aus dem Blut nach Adhäsion an das Endothel die Basalmembran durchdringen (Diapedese) und das Bindegewebe durchwandern. Dazu ist eine koordinierte Zusammenarbeit ihrer degradierenden Enzyme und des Zytoskeletts wichtig. Die Geschwindigkeit der Zellwanderung (Chemokinesis) oder auch die gerichtete Migration entlang eines Konzentrationsgradienten zum Ort der Inflammation (Chemotaxis) werden durch bestimmte Stoffe beeinflusst und gesteuert (HORWITZ 1984). Beispielsweise fungieren Zytokine, Leukotrien, Kollagenbruchstücke und auch bakterielle Chemotaxine wie n-Formyl-Peptid, n-Formyl-Methionin-Leucin-Phenylalanin (fMLP) und Lipopolysaccharide (LPS) als funktionelle Aktivatoren, wobei die zuletzt genannten zu den stärksten funktionellen Aktivatoren des MMS gehören (NASH et al. 1984).

Wenn die Monozyten und Makrophagen am Entzündungsherd angekommen sind, verhindert eine Reihe migrationsinhibitorischer Substanzen die Abwanderung der Zellen. Dazu gehören beispielsweise Lymphozyten-Produkte wie $\text{IFN-}\gamma$ oder verschiedene andere Faktoren, die unter dem Begriff MIF (migrationsinhibierender Faktor) zusammengefasst werden und Zytokine sind.

Um den Organismus vor Fremdmaterial zu schützen, werden partikuläre Stoffe phagozytiert (YAMAMOTO u. JONSTON 1984) und lösliche Substanzen pinozytiert (SWANSON et al. 1985), wobei die Substanzen mit Hilfe von Rezeptoren gebunden werden.

Um Fremdmaterial von körpereigenen Stoffen unterscheiden zu können, verfügen Monozyten und Makrophagen über Opsonine-, Immunglobuline- oder Komplement- und auch Mannose-Rezeptoren (ESEKOWITZ et al. 1981).

Partikel werden an der Zellwand assoziiert, von der Zellmembran umhüllt und als Vesikel ins Zellinnere aufgenommen. Nach dem hochkomplexen Vorgang der Ingestion fusionieren die Vesikel mit Lysosomen zu Phagolysosomen. Dadurch wird der Inhalt abgetötet und degradiert, wobei unverdauliche Reste in den Phagolysosomen erhalten und als Pigment erkennbar bleiben. Hierbei geschieht auch der oben bereits beschriebene respiratorische „burst“ (YAMAMOTO u. JOHNSTON 1984). Das MMS kann Mikroorganismen über verschiedene Wege bekämpfen. Es verfügt über oxidative und nicht oxidative Mechanismen und hat zusätzlich noch die Möglichkeit der Rekrutierung von Zellen des spezifischen und unspezifischen Immunsystems (MIZEL 1982). Um den Organismus zu schützen, werden die effektivsten Toxine vor allem intrazellulär eingesetzt. Neben der Produktion aktiver Sauerstoffmetaboliten (CELADA et al. 1984) werden zahlreiche nicht oxidative Mechanismen eingesetzt, beispielsweise das in den Phagolysosomen vorherrschende stark saure Milieu, das das mikrobielle Wachstum hemmt, oder die Freisetzung hydrolytischer Enzyme und potentiell mikrobiozider Stoffe (TAKEMURA u. WERB 1984). Das MMS kann Tumorzellen im Organismus binden und töten, ohne ein im immunologischen Sinn spezifisches Antigen zu erkennen. Dabei werden normale Zellen weitestgehend verschont. Allerdings ist der Mechanismus der selektiven Bindung von Tumorzellen der zytostatischen und zytolytischen Funktion nicht genauer bekannt, wobei allerdings eine gezielte Zusammenarbeit mit eosinophilen und neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten zugrunde gelegt wird (NATHAN et al. 1980; ADAMS et al. 1982). Hier spielen MHC-I Moleküle die entscheidende Rolle. Wenn diese Moleküle durch Viren oder tumoröse Entartungen verändert werden, so werden die zugehörigen Zellen vom unspezifischen Immunsystem eliminiert (MARRACK et al. 1982).

Monozytäre Zellen können sich aus unterschiedlichen Ebenen der Hierarchie der hämatopoetischen Stammzellen herleiten, aus den multipotenten, bilineären und monospezifischen Knochenmarkvorläufern. Die Proliferation unterliegt stimulatorischen Einflüssen unterschiedlicher Substanzen, wie IL-3, GM-CSF und M-CSF. Als Kofaktoren wirken vermutlich IL-1 α und Stammzellfaktor CSF. Das MMS kann große Mengen von CSF produzieren und sezernieren, vor allem bei Aktivierung durch Endotoxin (KARNOVSKY u. LAZDINS 1978).

Um die Produktion der Knochenmarkzellen dem Bedarf anzupassen, sind daher eine Vielzahl von negativen Rückkoppelungsmechanismen wirksam. Viele hemmende Wirkungen werden

wiederum vom MMS selbst ausgeübt, beispielsweise die Freisetzung von Prostaglandin E₂, wodurch sich ein direktes negatives Feedback im Knochenmark ergibt. Daneben existieren noch Regelwege zur Inhibition für die Produktion von CSF über Laktoferrin, das von den Granulozyten sezerniert wird. Allerdings sind die komplexen Zusammenhänge über die positiven und negativen Regelmechanismen der Hämatopoese nur bruchstückhaft bekannt (BELLER u. UNANUE 1982).

Für einen raschen Bedarf an Monozyten liegen keine Speichervorräte im Knochenmark oder Gewebe vor, sondern Monoblasten können sich ein- bis zweimal teilen, worin auch eine gewisse Bereitschaft für eine rasche Aktivierung bei erhöhtem Bedarf liegt (LÖFFLER u. RASTETTER 1999).

2.3.2.2 Lymphozyten

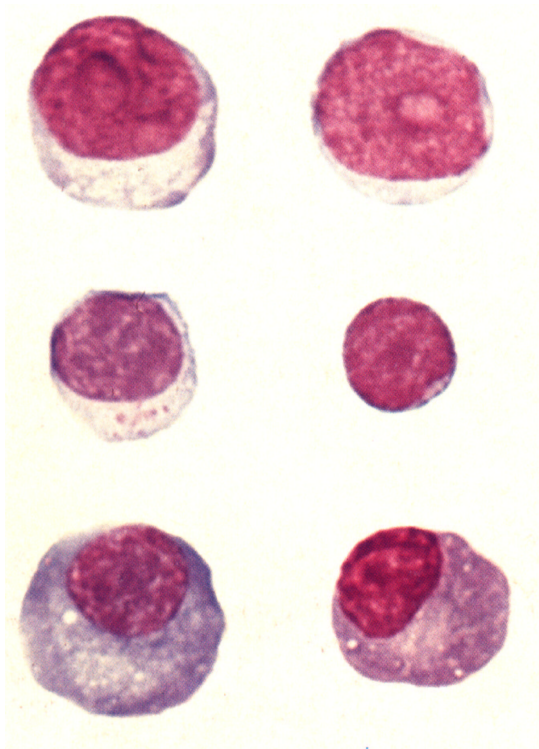
Die Lymphozyten gehören zusammen mit den Monozyten und den Granulozyten zu den weißen Bestandteilen des Blutes, auch Leukozyten genannt. Sie bilden zusammen mit physikalischen und chemischen Barrieren der Haut und Schleimhäute, antibakteriellen Enzymen und Peptiden in Körpersekreten das Immunsystem des Organismus und schützen ihn so vor schädigenden Einflüssen durch Fremdorganismen wie Bakterien, Viren und Parasiten, aber auch Tumorzellen und Transplantate werden abgewehrt. Das Immunsystem trägt dadurch wesentlich zur Integrität des Körpers bei und verfügt über zwei Arten von Reaktionssystemen (COOPER et al. 1966).

Das angeborene oder unspezifische Abwehrsystem ist nicht von einem vorausgehenden Antigenkontakt abhängig, im Gegensatz zum erworbenen oder spezifischen Abwehrsystem, das erst im Laufe des Lebens eines Individuums in Anpassung an Fremdstoffe aufgebaut wird.

Die B- und T-Zellen der Lymphozyten gehören zur spezifischen Immunantwort (OSTENDORF u. SEEBER 1997), während die Null-Zellen und natürliche Killerzellen auch unspezifischen Abwehraufgaben ausführen (JANEWAY 1997).

Reifung und Bildung der Lymphozyten

Reifung und Bildung der B-Zellen



Etwa in der 9. Schwangerschaftswoche der Frau werden aus den Prä-Thymozyten, die aus einer für alle hämatopoetischen Zellen und Lymphozyten gemeinsamen CD34+-Stammzelle im Knochenmark oder der Leber des Feten generiert werden, B-Zellen gebildet (SCOLLAY 1983). Sie wandern dann in den folgenden Wochen in den Thymus ein. Ihre Ausreifung erfolgt über verschiedene Differenzierungsstadien, die durch die Expression unterschiedlicher Oberflächenantigene charakterisiert sind. Die Bezeichnung B-Lymphozyten, kommt von Bursa Fabricii, da ihre Ausreifung beim Vogel in diesem Organ

zuerst entdeckt wurde. Beim Menschen und der Maus erfolgt die Reifung im

Abb. 15 Stammzellen, Lymphozyten und Lymphoblasten

Knochenmark, beim Kaninchen im Blindarm und beim Wiederkäuer in den Peyerschen Platten des Ileums (JUNGI 2000). Im letzten Trächtigkeitsdrittel geht die B-Zellen-Bildung allmählich in das Knochenmark über, welches dann auch die einzige Bildungsstätte der B-Zellen im postnatalen Leben bleibt. Der Bildungsablauf ist in beiden Organen derselbe (COOPER 1981).

Determinierte B-Zellen-Vorläufer entwickeln sich aus pluripotenten Stammzellen und können durch Expression ihrer Oberflächenmarker identifiziert werden. Innerhalb dieser Reifungsstufe können Immunglobuline weder im Zytoplasma noch auf der Zellmembran nachgewiesen werden (RITZ et al. 1980).

Im folgenden Reifestadium werden zytoplasmatische μ -Ketten gebildet. Diese Prä-B-Zellen besitzen keine membrangebundenen Immunglobuline und bilden zuerst große, dann kleine Prä-B-Zellen. Aus den kleinen entwickeln sich unreife B-Lymphozyten, die in die Blutbahn übergehen und sich von dort aus in den peripheren lymphatischen Organen ansiedeln. Hier bilden sie oberflächliche IgM und exprimieren sie. Weiter bilden sie in diesem Stadium leichte Ig-Ketten. Ein entscheidendes Merkmal der unreifen B-Zellen ist die leichte und

irreversible Veränderung der oberflächlichen Membran-IgM. Schon niedrige Konzentrationen von Anti-IgM-Antikörpern verursachen diese irreversiblen Veränderungen der Membran, die dadurch ihre Antigen-bindende Kapazität verliert (COOPER et al. 1983). Allgemein wird angenommen, dass B-Zellen dieser Reifungsstufe keine Memory-Zellen bilden können. Entweder wandeln sie sich in Plasmazellen um, oder sie werden tolerant, das bedeutet, dass sie ihre Fähigkeit, Antikörper zu erkennen und zu binden, verlieren (GATHINGS et al. 1977).

Nach weiterer Reifung bilden die noch unreifen B-Lymphozyten IgD-Moleküle mit den gleichen Haftstellen wie IgM. Durch die gleichzeitige Expression oberflächlicher Membran-IgM-IgD und bestimmten anderen immunphänotypischen Charakteristika wird die Zelle als reifer B-Lymphozyt definiert. Ohne eine entsprechende Aktivierung bleibt der junge B-Lymphozyt in Ruhestellung. Seine weitere Entwicklung, Spezialisierung und Differenzierung sind von exogenen Faktoren abhängig (HOWARD u. PAUL 1983). Täglich reifen im Knochenmark mehrere Millionen von B-Zellen aus, die danach aus dem Knochenmark in die Follikel der sekundären lymphatischen Organe, vor allem der Milz, wandern. Dort besitzen sie ohne Antigenstimulus nur eine kurze Überlebenszeit. Nur eine kleine Anzahl von B-Lymphozyten gehört einem im Blut rezirkulierenden Pool an. Die überwiegende Mehrheit der B-Zellen ist im Knochenmark und den sekundären lymphatischen Organen sesshaft. Aus diesen Keimzentren wandern antigenstimulierte B-Zellen häufig ins Knochenmark und differenzieren dort zu Antikörper produzierenden Plasmazellen aus (OSTENDORF u. SEEBER 1997).

Die Reifung bis zu den jungen B-Lymphozyten verläuft unabhängig von antigener Stimulation. Die folgenden Differenzierungsstufen werden zumindest teilweise durch die Einwirkung von Antigenen induziert und beeinflusst. Begleitend dazu finden noch Interaktionen mit akzessorischen Zellen und T-Zellen oder löslichen Mediatorstoffen statt.

Die B-Zellenaktivierung umfasst zwei gut definierbare Vorgänge, die terminale Differenzierung von Lymphozyten zu antikörpersezernierenden Plasmazellen und Proliferation aktivierter Zellen mit Ausdehnung der Klongröße und Bildung eines Pools aus Memoryzellen. Diese beiden Reaktionsabläufe werden fein abgestimmt, um eine ausreichende Antikörperproduktion und Kapazität für eine wirksamere sekundäre Reaktion sicherzustellen (MELCHER u. ANDERSSON 1984).

Nach der Aktivierung ruhender B-Lymphozyten werden diese in proliferierende Lymphoblasten umgewandelt, die anhand von allgemeinen Zeichen proliferierender Zellen erkannt werden können und zusätzlich noch durch ein ausgedehntes Zytoplasma mit hohem Anteil an Ribosomen-Aggregaten und einem hervortretenden Golgiapparat charakterisiert

sind (KEHRL et al. 1984). Dort werden die Immunglobuline synthetisiert und sind in dieser Stufe auch dort nachweisbar.

Die nächste Stufe der Entwicklung der B-Lymphozyten ist der Plasmablast, der sich durch aktive Neubildung von Cisternae aus rauem endoplasmatischen Retikulum und einer weiteren Vergrößerung des Golgi-Komplexes auszeichnet. Dieser Differenzierungsschritt hat seine Veranlassung in der Bildung eines Apparates zur Ig-Synthese und -Sekretion.

Die letzte Reifungsstufe der B-Zellen stellt die Plasmazelle dar, die durch eine weitere Zunahme von rauem endoplasmatischen Retikulum, einer Anordnung derselben in parallele Reihen, eine Erweiterung der rauen endoplasmatischen Retikulumschläuche infolge der Ig-Ansammlung und der Entwicklung eines großen Golgiapparates gekennzeichnet ist. Der Golgiapparat zeigt lichtmikroskopisch einen nicht basophilen Bereich in der Umgebung des Kerns. Die Vergrößerung des Golgiapparates ist begleitet von einer zunehmenden Produktion von sauren Hydrolasen, die in den am weitesten entwickelten Cisternae und in einer Vielzahl von Vesikeln des Golgiapparates lokalisiert sind (FERRARINI et al. 1980). Das Heterochromatin der Plasmazelle ist in einem fleckigen, speichenartigen Muster angeordnet. Lysosomen werden in aktivierten B-Zellen selten beobachtet, vielmehr zeichnen sich die aktivierten B-Zellen durch Ansammlungen zytoplasmatischer Ig aus. Diese lagern sich in reifen Plasmazellen fast überall im Zytoplasma, spezieller im Lumen der rER-Schläuche an. Zusätzlich wird bei B-Zellen die Expression mehrerer Oberflächenmarker verändert. Die Expression der Oberflächenmoleküle Interleukin 2, B-Zellen-Wachstumsfaktor, B-Zellendifferenzierungsfaktor und Transferrin kann bei der B-Zellen-Proliferation und -Differenzierung von Bedeutung sein (MURAGUCHI et al. 1984). Andererseits gehen bestimmte Rezeptoren wie oberflächlicher Membran-Ig und Fc- oder Komplement-Rezeptoren mit abnehmender Fähigkeit der Zelle zu Stimulation oder Wanderung verloren. Durch monoklonale Antikörper können späte Stadien reifer Plasmazellen identifiziert werden.

Bildung und Reifung der T-Zellen

Während der Trächtigkeit siedeln sich die Vorstufen der T-Lymphozyten aus dem Knochenmark in der Thymusanlage an, in der Proliferation und Reifung stattfinden (SCOLLAY 1983). Nach dem abgeschlossenen Reifungsprozess verlassen die T-Lymphozyten den Thymus und zirkulieren in Blut und Lymphe, so dass sie einem zirkulierenden Pool angehören. Sie wandern schließlich in die T-abhängigen Bezirke peripherer lymphatischer Gewebe ein. Bis zur Geschlechtsreife bietet der Thymus für die Reifung der T-Zellen-Reihe die erforderlichen Umgebungsbedingungen und hormonalen Faktoren und stellt gleichzeitig den Treffpunkt zwischen reifenden immunkompetenten T-

Zellen und Eigenantigenen auf Retikulumzellen und Makrophagen dar, so dass autoreaktive Klone ausreichend tolerant gemacht werden können. Zusätzlich stellt er sicher, dass die T-Zellenreifung durch die Blut-Thymus-Barriere in einem relativ Antigen-freien Umfeld abläuft. Ungefähr 99% der Zellen im Thymus sterben während früher Entwicklungsstadien ab (CLARK 1973). Die Zellen wandern über die Rinde ins Mark des Thymus und verlassen diesen dann durch postkapilläre Venolen am kortikomedulären Übergang. Vermutlich erleiden Säugetiere durch die lange Lebensdauer der T-Lymphozyten keine negativen Folgen für die Immunabwehr infolge der Thymusatrophie mit fortschreitendem Alter (GROSSI et al. 1983). Im Thymus werden drei verschiedene Reifungsstufen der T-Zellen mit Hilfe von Markern gefunden, die frühe Reifungsstufe, die intermediäre oder übliche und die reife Stufe der Thymozyten (REINHERZ u. SCHLOSSMAN 1980).

Obwohl die frühen Thymozyten keine oberflächlichen T_3 -TCR-Komplexe besitzen, beginnen sie den Prozess der genetischen Rearrangierung und können TCR β und T_3 -Proteine synthetisieren, die sich in der Cisterna ansammeln. Die meisten jungen Thymozyten exprimieren Rezeptoren für Schaf-Erythrozyten (CD2), einige bilden auch pan-C-Antigene (VODINELICH et al. 1983).

Intermediäre Thymozyten beginnen nun zusätzlich mit der Expression von CD1-Glykoprotein, während die reifen Thymozyten das T_3 -Molekül an ihrer Zelloberfläche exprimieren. Um eine weitere Proliferation einzuleiten, muss nun eine Aktivierung der reifen T-Zellen stattfinden.

Die Aktivierung der T-Zellen ähnelt der von B-Zellen darin, daß ein erster Schritt mit Antigenerkennung durch Membranrezeptoren durch lösliche Wachstumsfaktoren angeregt und von proliferativen Reaktionen gefolgt wird (KATZ 1982).

T-Zellen benötigen zur Proliferation die Stimulation eines Antigens in Gegenwart von akzessorischen Zellen, Makrophagen oder dendritischen Zellen. Diese akzessorischen Zellen müssen funktionsfähig und metabolisch aktiv sein und die gleichen Histokompatibilitäts-Antigene wie die reagierenden T-Zellen besitzen. Sie nehmen Antigene auf, verarbeiten diese zusammen mit einem MHC-Molekül und präsentieren diese den T-Zellen. Zusätzlich liefern die akzessorischen Zellen ein Aktivierungssignal.

Aktivierte T-Zellen sind auf die Proliferation und Differenzierung zu einem der drei Subtypen von T-Effektor-Zellen festgelegt, wobei sie alle Strukturen und biochemischen Charakteristika erwerben, die zur Ausübung ihrer Funktionen erforderlich sind (CLEMENT et al. 1984).

Die Subtypen sind T-Helferzellen, T-Suppressorzellen und zytotoxische T-Zellen, die unterschiedliche Funktionen und Aufgaben haben (REINHERZ u. SCHLOSSMAN 1980).

Sie unterscheiden sich auch hinsichtlich der CD-Ausstattung. Allen T-Zellen gemeinsam ist der CD3-Komplex, zudem haben T-Helferzellen einen CD4- und die zytotoxischen T-Zellen einen CD8-Komplex.

Bildung und Reifung von Null-Zellen

Null-Zellen sind Zellen, die weder zur T- noch zur B-Reihe der Lymphozyten gerechnet werden und die bis zu 20% des peripheren Blutlymphozytengehalts ausmachen. Darunter werden eine Vielzahl von Zelltypen gerechnet, beispielsweise HLA-positive hämatopoetische Zellvorläufer aus BFU-E oder CFU-GM, unreife T-Zellen und kontaminierende myeloische Zellen und Monozyten, wobei die Mehrzahl von Null-Zellen durch granuläre Lymphozyten repräsentiert wird. Das sind Zellen, die deutliche, im Zytoplasma verteilte azurophile Granula aufweisen (FERRARINI et al. 1980).

Wegen der bereits beschriebenen Heterogenität ist es nicht möglich, die Zelllinienzugehörigkeit von granulären Null-Zellen aufgrund ihres oberflächlichen Antigenprofils eindeutig zu definieren.

Granuläre Null-Zellen exprimieren eine Reihe von Oberflächenmarkern, die durch monoklonale Antikörper nachgewiesen werden können.

Morphologie der Lymphozyten

Lichtmikroskopisch sind B-Lymphozyten nicht von T-Lymphozyten oder Null-Zellen zu unterscheiden.

In zytotoxischen T-Zellen und natürlichen Killerzellen fällt die azurophile Granulation auf, welche quantitativ in NK-Zellen überwiegt. Die zellulären Granula der NK-Zellen enthält Perforin und Granzyme (JANEWAY 1997).

Eine weitere Unterscheidung ist nur mit speziellen Markern oder phasenkontrastmikroskopisch möglich.

Nach Aktivierung werden die ruhenden B-Lymphozyten in proliferierende Lymphoblasten umgewandelt, die neben den allgemeinen Zeichen aktiv proliferierender Zellen durch ausgedehntes Zytoplasma einen hohen Anteil an Ribosomenaggregaten und einen hervortretenden Golgiapparat aufweisen. Durch aktive Neubildung von Zisternen aus rauem endoplasmatischem Retikulum und weiterer Vergrößerung des Golgi-Komplexes erfolgt die Differenzierung zum Plasmablasten. Dies dient der Ig-Synthese und -Sekretion (GOURDIN et al. 1982). Weitere Änderungen sind die weitere Zunahme von rER und die Anordnung derselben in parallele Reihen. Weiter bildet das Heterochromatin der Plasmazelle ein fleckiges, radartiges Muster. Die Vergrößerung des Golgiapparates geht mit zunehmender

Ausbildung saurer Hydrolasen einher (FERRARINI et al. 1980)

Die menschlichen T-Zellen können traditionell nachgewiesen werden durch ihre Fähigkeit zur Rosetten-Bildung mit Schaf-Erythrozyten (BLOOM u. DAVID 1976). Auch hier lässt sich wieder eine zunehmende Ausdehnung des Golgiapparates und die aktive Bildung von im Golgiapparat entstehenden Organellen nachweisen (GROSSI et al. 1983).

T-Zellen sind durch Proliferation und Differenzierung zu einem der vier Subtypen von T-Effektorzellen festgelegt, die T-Helfer-Zellen, zytotoxische und Suppressorzellen.

Aktivierte T-Helfer-Zellen können als agranuläre Blasten definiert werden, da sie keine leicht nachweisbaren lysosomalen Granula besitzen.

Im peripheren Blut kommen zwei verschiedene Arten von Lymphozyten vor, die aktivierte Form und die ruhende Form. Die ruhende Form ist kleiner und ihr Durchmesser beträgt 6-10 µm, während die aktivierte Form einen größeren Durchmesser von 14-22 µm hat. Beim gesunden Individuum werden vorwiegend kleine Lymphozyten gefunden (LÖFFLER u. RASTETTER 1999).

Die kleinen Lymphozyten zeigen einen kompakten Kern mit schmalem, hell- bis mäßig blauem Zytoplasmasaum.

Große Lymphozyten weisen zum Teil auch zytoplasmatisch Azurgranulation auf, die zahlreich und relativ grob erscheint. Der Zytoplasmasaum ist breit und teilweise perinukleär aufgeheilt. Dabei kann es sich um T-Zellen oder NK-Zellen handeln (GROSSI et al. 1978).

Aufgrund ihres Funktionsstatus werden die kleinen Lymphozyten auch naive Lymphozyten genannt, da sie noch keinen Antigenkontakt hatten. Dementsprechend werden die großen Lymphozyten als Effektorzellen bezeichnet, um ihre Funktion als aktivierte Lymphozyten hervorzuheben. Dabei handelt es sich im Blut um Lymphoblasten (JANEWAY 1997). Plasmazellen kommen nur sehr selten im zirkulierenden Blut vor. Sie sind normalerweise im Knochenmark zu finden und haben ein charakteristisches basophiles Zytoplasma und einen exzentrisch gelagerten Kern. Die Zellgröße schwankt zwischen 14-20 µm.

Das Zytoplasma ist bei den reifen Formen dunkelbasophil, aber stets ungranuliert. Häufig finden sich auch kleine und mittelgroße Zytoplasmavakuolen. Der Kern liegt hier exzentrisch und zeigt ein grobes Chromatingerüst, ähnlich den Kernen von reifen Lymphozyten. Doppel- oder auch mehrkernige Exemplare sind keine Seltenheit, wobei in den Teilungsfiguren die einzelnen Chromosomen verhältnismäßig grob sind (TIMONEN et al. 1981).

Bei unreifen Zellen liegt der Kern noch nicht oder nur wenig exzentrisch und zeigt ein zartes Chromatingerüst und ein bis drei Nukleoli (OSTENDORF u. RASTETTER 1997).

Die Hauptaufgabe der Lymphozyten besteht in einer humoralen Immunantwort. Dieser

Vorgang besteht aus einer immunzellulären Reaktionskette mit unterschiedlichen zellulären Funktionsträgern.

Um die Lymphozyten zu aktivieren, müssen Makrophagen, die im gesamten Organismus verteilt sind, die Antigene durch Phagozytose inkorporieren (GREAVES et al. 1973). Das Antigen wird intrazellulär umgebaut und als fragmentiertes Antigen mit eigenen Antigenproteinen wieder an die Oberflächenmembran transportiert und präsentiert. Die T-Zellen binden sich mit ihren Rezeptoren an die Antigenstrukturen, wodurch sie zur Klonbildung angeregt werden. Diese Anlagerung stimuliert rückläufig erneut Makrophagen, Interleukin-1 freizusetzen, damit weitere T-Zelldifferenzierung stattfinden kann (GROSSI et al. 1983).

Die T-Zellen werden, wie bereits beschrieben, in Subtypen unterteilt, die spezielle Funktionen wahrnehmen. Durch diese Kaskade werden zunächst T-Helferzellen angeregt, sich klonal zu teilen. Die Aufgaben und Funktionen der T-Helferzellen sind vielfältig. Sie stimulieren reife B-Zellen, sich zu antigenspezifischen Plasmazellen zu transformieren und regen verschiedene Arten von Killerzellen zu zytotoxischen Funktionen an. Zusätzlich beeinflussen T-Helferzellen andere T-Zellen, immunologische Reaktionen abzuschwächen oder abubrechen. Dies geschieht durch die Aktivierung der T-Suppressorzellen (DVORAK et al. 1983).

Schließlich können die T-Helferzellen sich noch zu Gedächtniszellen differenzieren, die bei erneutem Antigenkontakt eine schnellere Immunantwort auslösen. Die reife T-Helferzelle setzt sich an den Antigenkomplex auf der Oberfläche einer reifen B-Zelle an, woraufhin die B-Zelle ebenfalls Interleukin-1 bildet. Dadurch wird die Differenzierung der B-Zelle zur antikörperbildenden Plasmazelle ermöglicht. Die reifen Plasmazellen setzen im weiteren Verlauf der Reaktionskette Antikörper frei, die sich an die Außenmembran einer antigentragenden Zelle anheften. Damit wird die zu zerstörende Zielzelle gekennzeichnet (DING-E YOUNG u. COHN 1986). Dieser Vorgang wird insgesamt als humorale Immunantwort bezeichnet.

Weiter werden dann Killerzellen und Komplementfaktoren angelockt, die ihrerseits Mastzellen anregen, lokal wirkende Histamine und Bradykinine freizusetzen. Durch die gesteigerte Gefäßpermeabilität infolge dieser Stoffe treten zusätzlich weitere Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen aus der Blutbahn aus und greifen aktiv ins immunologische Geschehen ein. Nun werden die mit dem Immunkomplex beladenen Zielzellen von Makrophagen und dem Komplementsystem angegriffen und zerstört.

Die T-Helferzellen stimulieren parallel dazu auch zytotoxische T-Zellen, Killerzellen und Null-Zellen, die antigentragenden Zielzellen anzugreifen. Zytotoxische T-Zellen sind mit einer immunologischen oder klonalen Spezifität für Oberflächenstrukturen von Virus-

infizierten oder Tumor-infizierten Zellen oder auch Parasiten ausgerüstet. Sie erkennen geeignete Antigene und zusammen mit MHC-Antigenen lysieren die zytotoxischen T-Zellen die sogenannten Zielzellen. Diese zytotoxischen T-Zellen sind CD8-positiv und enthalten eine große Zahl verstreuter lysosomaler Granula.

Die Zielzellen können auch durch natürliche Killerzellen und Nullzellen zerstört werden, die sich unterschiedlicher Mechanismen bedienen, beispielsweise durch oxidierende Metaboliten, durch Einbringen von zytotoxischen Substanzen oder durch Perforieren der Oberflächenmembran und Abgabe von Pertoxin oder Zytolysin. Die NK-Zellen besitzen zwei verschiedene Mechanismen zur Aktivierung. Sie wurden entdeckt aufgrund ihrer Fähigkeit, eine Tumorzelle zu zerstören. Hierbei ist eine vorherige Immunisierung oder Aktivierung nicht nötig (KAYE et al. 1984).

Die NK-Zellen werden von unveränderten MHC-I Molekülen blockiert, werden diese jedoch durch Viren oder tumoröse Entartungen verändert, so zerstören die NK-Zellen die betroffene Zelle. Dies ist der erste Aktivierungsweg der natürlichen Killerzellen. Er ist AK unabhängig.

Während der frühen Phase der humoralen Immunität werden NK-Zellen über Fc-Rezeptoren aktiviert, um intrazelluläre oder mit AK neutralisierte Mikroorganismen und AK behaftete Zellen zu eliminieren. Vor allem IgG1 und IgG3 sensibilisieren die NK-Zellen. Hierbei werden gespeicherte Mediatoren freigesetzt, sobald der Fc-Rezeptor aktiviert wird. Solche Krankheitserreger können insbesondere Herpesviren und *Listeria monocytogenes* sein. NK-Zellen gehören mit zu den sogenannten akzessorischen Effektorzellen.

Virusinfizierte Zellen exprimieren an ihrer Oberfläche virale Proteine, die dann von AK erkannt werden. Den Mechanismus, den die NK-Zellen ausüben bei der Zerstörung der AK behafteten Zellen, nennt man antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) (JANEWAY 1997). NK-Zellen exprimieren den Fc-Rezeptor CD16 (Fc- γ RIII). Dieser erkennt die IgG1- und IgG3-Subklassen. NK-Zellen sind Effektorzellen, die selber keine Antigenpezifität besitzen. Die Mechanismen der Zellzerstörung entsprechen denen der zytotoxischen T-Zelle.

Ihre Aktivität erhöht sich bei Anwesenheit von IFN- α , IFN- γ und IL-12 um das 20-100fache.

Dieser Teil der Immunantwort wird als zelluläre Immunantwort bezeichnet. Die zytotoxischen T-Zellen sind ebenfalls in der Lage, Gedächtniszellen auszubilden (LIEBICH 1999)

Gleichzeitig werden durch die T-Helferzellen auch T-Unterdrückerzellen aktiviert, die das Immungeschehen einzugrenzen haben. Sie sind CD8-positiv und zeigen die Gestalt granulärer Lymphozyten (REINHERZ u. SCHLOSSMAN 1980). Am Ende der Immunantwort phagozytieren Makrophagen die Fragmente der immunologischen Reaktionskette.

2.3.2.3 Thrombozyten

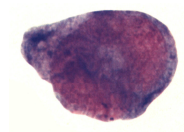
Definition

Die Thrombozyten der Säugetiere sind Zytoplasmafragmente der Megakaryozyten. Es handelt sich somit um zellkernlose Teile einer Vorläuferzelle, wodurch einige Autoren es für sinnvoll erachten, diese Blutplättchen zu nennen, da es sich nicht um Zellen im eigentlichen Sinne handelt. Obwohl die Blutplättchen selber nicht in der Lage sind, Stoffe RNA- oder DNA - abhängig zu synthetisieren, überraschen sie dennoch mit einer erstaunlichen Funktionsvielfalt (PACKHAM et al. 1970).

Reifung

Die ersten Vorläuferzellen sind die pluripotenten Stammzellen, aus denen sich auch alle anderen Blutzellen differenzieren. Die pluripotente Stammzelle geht in die myelotische Stammzelle CFU-GEMM über, aus der sich die irreversibel thrombozytopoetische CFU-Meg entwickelt. Auch hier ist die Morphologie dieser Zelle nicht bekannt.

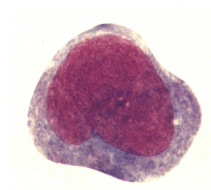
Die Thrombozytopoese kann in drei morphologisch unterschiedliche Stufen eingeteilt werden.



Die erste Phase ist die des Megakaryoblasten. Er hat einen ovalen oder nierenförmigen Kern, der von dem ribosomenreichen und

somit basophilen Zytoplasma umgeben ist. Sein Durchmesser beträgt 15-50 μm (ZUCKER-FRANKLIN 1975).

Abb. 16 Megakaryozyt



Der Pro-Megakaryozyt ist weniger basophil, mit Hilfe des Elektronenmikroskops lassen sich vor allem im perinukleären Bereich erste Granula nachweisen. Der Durchmesser dieser Zelle ist 20-80 μm .

Beim reifen Megakaryozyt ist der Kern stark gelappt, wobei dies bis zur Teilung des Kerns führen kann. Das Zytoplasma wird von

Abb. 17 Promegakaryozyt

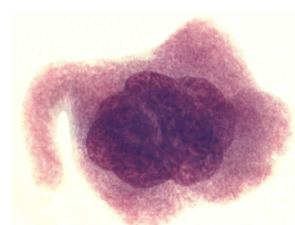


Abb. 18 Megakaryozyt

Demarkationsmembranen durchzogen und reagiert stärker azidophil, was auf die Abnahme der Ribosomen und die Zunahme der Granula-Anzahl zurückzuführen ist (YAMADA 1957).

Wie die Thrombozyten schließlich gebildet werden, ist nur teilweise klar. Es konnte allerdings belegt werden, daß ein humoraler Faktor, das Thrombopoetin, dabei eine entscheidende Rolle spielt

(McDONALD et al. 1974).

Über die Art der Freisetzung der Blutplättchen aus den Vorläuferzellen gibt es zwei verschiedene Theorien, die der Knospung und die der Fragmentierung (ZUCKER-

FRANKLIN u. PETRUSSON 1984).

Die Möglichkeit, daß Thrombozyten aus der Peripherie des Megakaryozyten „ausknospen“, konnte zwar in einigen Proben reproduziert werden. Es erscheint aber im Anbetracht des großen labortechnischen Aufwands und der Zeit, die dafür benötigt wurde, als relativ unwahrscheinlich, daß der Organismus seinen Bedarf an Thrombozyten über Knospung deckt. Die Theorie der Fragmentierung, wonach die Thrombozyten durch regellose Fragmentierung des Megakaryozyten-Zytoplasmas entstehen, erscheint wahrscheinlicher.

Nachdem die Thrombozyten das Knochenmark verlassen haben, speichert die Milz ca. 30% von ihnen. Dieser Pool ist reversibel und dient der schnellen Bereitstellung im Fall eines erhöhten Bedarfs z.B. bei akutem Blutverlust.

Wenn die Plättchen nicht zur Aggregation kommen, leben die Thrombozyten 7-10 Tage im Blut und werden dann vom MPS in Leber, Milz oder Knochenmark abgebaut.

Morphologie der Blutplättchen

Nicht nur in der Größe sind die Blutplättchen sehr unterschiedlich, sondern auch in Organellenbestand und Stoffwechselleistung. Die verschiedenen Tierarten weisen in Anzahl, Größe und Granulierung Unterschiede auf, wobei es zu demselben Phänomen kommt, wie bei den Erythrozyten, daß Größe und Anzahl in umgekehrter Beziehung zueinander stehen (HAWKEY u. DENNETT 1990). Auch kommt es bei einer vermehrten Bildung zur Ausschüttung größerer Blutplättchen. Im Mittel sind die Blutplättchen 1,5-3,5 µm klein. Elektronenmikroskopisch können vier Zonen der Blutplättchen eingeteilt werden.

1. Die periphere Zone. Sie besteht im wesentlichen aus der Plasmamembran. Auffallend ist die 15-20 nm dicke Glykokalix, welche durch ihre Rezeptoren und ihre adhäsiven Proteine in der Funktion der Thrombozyten eine entscheidende Rolle spielt. Auf der Oberfläche bilden sich Zellausläufer, die als Pseudopodien bezeichnet werden (KOLB et al. 1989). Über das „offene kanalikuläre System“ (s. Punkt 4) steht das Lumen mit der Außenwelt in direkter Verbindung. Auch sind die Plättchen zur Endo- und Exozytose fähig, trotzdem werden die Granula nicht durch Exozytose freigesetzt (ZUCKER-FRANKLIN 1981).
2. Das Zytoskelett stellt die Sol-Gel-Zone dar. Es besteht aus drei Fasersystemen, die submembranären Filamente, die Mikrotubuli und die Mikrofilamente. Der Thrombozyt wird von Aktin- und Myosinfasern durchzogen, welche unter Ca-Einfluß zur Kontraktion fähig sind (ZUCKER-FRANKLIN u. GRUSKY 1972).
3. In der Organellenzone befinden sich Mitochondrien, Glykogen und vier verschiedene Granula, die sich in Größe und Anfärbbarkeit, sowie deren zytochemischen Eigenschaften

unterscheiden. Die α -Granula sind mit einem Durchmesser von 100-180 nm die größten. Sie enthalten Adhäsivproteine, mitogene Faktoren, plättchenspezifische Proteine, Gerinnungsfaktoren sowie Inhibitoren des fibrinolytischen Systems (SCHAF 1997). Aufgrund ihrer besonderen elektronenoptischen Dichte werden die δ -Granula auch „dense bodies“ genannt. Sie speichern ADP, ATP, biogene Amine, PP und Ca. Die anderen Granula sind nur zytochemisch darstellbar, es handelt sich hierbei um Lysosomen und Mikroperoxisomen.

4. Das innere Membransystem bildet drei verschiedene Kanalsysteme aus. Hier gibt es tierartige Unterschiede, so besitzen die Blutplättchen des Rindes kein kanalikuläres System (ZUCKER-FRANKLIN et al. 1985). Das offene kanalikuläre System (OCS-open canalicular system) steht über Poren in der Zelloberfläche mit dem Extrazellularraum in Verbindung. Dies stellt gleichzeitig das zweite System dar, welches „surface-connected canalicular system“ genannt wird. Seine Aufgabe besteht vermutlich in der Freisetzung des Granulainhalts. Das dichte tubuläre System (DTS) wird heute als Äquivalent zum sarkoplasmatischen Retikulum der Muskelzellen angesehen. Neben der reversiblen Speicherung von Ca gehört in sein Aufgabenfeld die Synthese von Eikosanoiden.

Wird die Blutprobe nicht mit großer Sorgfalt gewonnen und bearbeitet, so kommt es zu morphologischen Veränderungen, die sich in Anhaften, Aggregation, Degranulierung, Bildung von Pseudopodien und zytoplasmatischen Vakuolen äußern (HAWKEY u. DENNETT 1990).

Die Thrombozyten werden nach ihrer Bildung und Reifung aus dem Knochenmark ins Blut ausgeschwemmt und können nicht ins Gewebe eindringen. Ihre Lebensdauer beträgt 7-10 Tage. Der Anteil der Thrombozyten im Blut ist, wie bei allen anderen Blutbestandteilen, auch hier tierartig unterschiedlich (LEVINE et al. 1968; SMOLLICH u. MICHEL 1992).

Ähnlich wie bei den Neutrophilen befinden sich nur zwei Drittel der Thrombozyten im Blut, während 30% der Thrombozyten reversibel in der Milz gespeichert werden.

Junge Plättchen weisen eine höhere hämostatische Kompetenz auf als länger zirkulierende Plättchen, so können gealterte Thrombozyten über das Monozyten-Makrophagen-System aufgenommen und in der Milz, der Leber und im Knochenmark abgebaut werden.

Eine wichtige Rolle der Blutplättchen ist die Aufrechterhaltung der Gefäßwandintegrität, da es bei einem Absinken der Thrombozytenkonzentration im Blut zum Austritt von Erythrozyten in den Extravasalraum kommt. Es bildet zusammen mit dem Endothel eine natürliche Barriere zwischen dem zirkulierenden Blut und der thrombogenen subendothelialen Matrix (TRANZER u. BAUMGARTNER 1967).

Bei einer Gefäßverletzung kommt es zur Bildung eines hämostatisch wirksamen

Plättchenpfropfs. Er bildet sich innerhalb von Millisekunden nach der Gefäßverletzung und besteht zunächst ausschließlich aus Thrombozyten.

Hierbei kommt es zur Ausbildung von Pseudopodien an der Blutplättchenmembran und in deren Folge zur Adhäsion an subendotheliale Strukturen der Gefäßwand. Die Adhäsion wird gefolgt von einer Kohäsion der Blutplättchen untereinander und führt zur Aggregation (CHEN u. BARNHARD 1977).

Durch Bildung und Freisetzung von aggregationsfördernden Stoffen wie Thromboxan A₂ und durch die Sekretion plättchenaktivierender Granulainhaltsstoffe wie Adenosindiphosphat (ADP) und Serotonin werden zirkulierende Plättchen stimuliert und zur Aggregation gebracht. Dies wird zusätzlich noch durch die Bildung von Thrombin und durch die Expression funktioneller GPIIb-IIIa-Rezeptoren auf der Oberfläche der am Subendothel anhaftenden Thrombozyten unterstützt (BERNDT et al. 1981).

Zirkulierende Blutplättchen können rezeptorgebundenes Fibrinogen auf der Plasmamembran bereits aktivierter Plättchen erkennen und lagern sich dem Plättchenaggregat an. In dieser Phase entleeren die Thrombozyten ihre Speicherorganellen (degranulierte Thrombozyten) und es kommt zur Bildung von Fibrinsträngen, die das Plättchenaggregat stabilisieren und zur hämostatischen Wirkung des Aggregats oder Pfropfs beitragen. Außerdem wird die Ablösung des Gebildes von der Gefäßwand durch die Fibrinstränge verhindert (VAN DEURS u. BEHNKE 1980). Die Größe des Plättchenpfropfs hängt von der Ausdehnung der Gefäßverletzung, aber auch von den Strömungsbedingungen des betroffenen Gefäßabschnittes ab.

Weiterhin ist noch die Plättchenkontraktion, auch Gerinnselretraktion genannt zu erwähnen. Sie stellt eine energieverbrauchende Leistung dar und trägt zur Stabilität des Plättchenpfropfs bei.

1. Wundheilung

Bei der Wundheilung sezernieren die aktivierten Plättchen aus den α -Granula PDECGF (plateletderived endothelial cell growth factor), das eine spezifische mitogene Wirkung auf Endothelzellen ausübt und diese zum Wachstum anregt. Weiterhin wird TGF (transforming growth factors) ausgeschüttet, das die Neovaskularisation und Bildung von Granulationsgewebe fördert (ZUCKER-FRANKLIN u. ROSENBERG 1977).

2. Speicherung und Transport

Blutplättchen können partikuläre oder lösliche Substanzen, beispielsweise Serotonin, speichern, transportieren und aktiv sezernieren. Die Inhaltsstoffe der α - und δ - Granula und von Lysosomen und Mikroperoxisomen (OSTENDORF u. RASTETTER 1997) werden

schon durch die Megakaryozyten bereitgestellt und durch die Thrombozyten gespeichert, transportiert und sezerniert (Da PRADA u. PLETSCHER 1968).

Der Vorgang der Sekretion der Inhaltsstoffe der verschiedenen Granula stellt einen aktiven, energieabhängigen Prozess dar, der unter Verfügbarkeit freier Kalziumionen stattfindet. Die Sekretion ist eine Kombination der Kontraktion der Zelle, die zur Zentralisation der Speicherorganellen dient, und der Fusion der Organellenmembran mit der Zytoplasmamembran. Diesem Prozess der Membranverschmelzung geht vermutlich eine Labilisierung der Granula voraus.

3. Funktion bei Entzündungen

Die Blutplättchen sezernieren bei Entzündungen chemotaktische Substanzen und Arachidonsäurederivate, die weitere Blutplättchen und Leukozyten zur Migration anregen und in einen aktivierten Zustand versetzen (MARCUS 1984).

Die Regulation der Blutplättchenaktivität erfolgt über unterschiedliche Faktoren. Eine wichtige Rolle zur Aktivierung der Thrombozyten spielen die Agonisten dieser Zellen, während inhibitorische Faktoren die Aktivierung hemmen.

Agonisten wirken auf spezifischen Plättchenrezeptoren an deren Oberfläche und setzen eine Reihe biochemischer Reaktionen in Gang, die zur Aggregation der Thrombozyten und zur Sekretion von Inhaltsstoffen der thrombozytären Speicherorganellen führen.

Thrombin und Kollagen sind sogenannte starke Agonisten, die eine Plättchensekretion ohne vorherige Aggregation herbeiführen können. Thrombin ist der einzige Gerinnungsfaktor, der Blutplättchen zu aktivieren vermag. Für diesen Agonisten bestehen vermutlich mehrere Bindungsstellen mit unterschiedlicher Affinität auf der Plättchenoberfläche. Zusätzlich nimmt Thrombin beim Aktivieren des Gerinnungssystems eine Schlüsselrolle ein. Bei der Plättchenadhäsion wird gleichzeitig das Blutgerinnungssystem aktiviert, was zu einer Bildung von Thrombin führt. Thrombin bewirkt in deren Folge die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrinmonomere und initiiert die Fibrinpolymerisation (VAN DEURS u. BEHNKE 1980). Zusätzlich verstärkt es die Gerinnungskaskade über positive Feedbackmechanismen, so daß im Bereich von Plättchenaggregaten hohe Thrombinkonzentrationen vorzufinden sind.

Kollagen kann gleichzeitig eine Aggregation und Sekretion bei Thrombozyten auslösen, wobei spezifische Rezeptoren vorhanden sind (MUGGLI u. BAUMGARTNER 1973). Schwache Agonisten sind beispielsweise ADP und Adrenalin, Thromboxan A₂, Serotonin und PAF (platelet activating factor). ADP und Adrenalin wirken ebenfalls über spezifische Membranrezeptoren auf die Plättchenaktivierung und -sekretion ein, wobei eine Sekretion durch diese Stoffe nur im Rahmen einer Aggregation ausgelöst werden kann. Endoperoxide, PGG₂ und PGH₂ sowie das aus ihnen entstehende TXA₂ sind potente Plättchenagonisten, die

über spezifische Rezeptoren einwirken und durch einen positiven Rückkopplungsmechanismus zu einer Verstärkung der Plättchenaktivierung führen.

Signaltransduktion bei Plättchenaktivierung

Bei der Interaktion eines Agonisten mit seinem Rezeptor auf der Plättchenoberfläche wird ein transmembranäres Signal in der Zelle ausgelöst, das zur Aktivierung der Thrombozyten führt. Inzwischen sind Stoffwechselwege bekannt, die diese Signale auf ein System von second messengers (zum Beispiel Diazylglyzerid und IP_3) übertragen können, die ihrerseits die Botschaft ins Innere der Zelle transportieren.

Inhibitorische Substanzen für die Plättchenaktivität sind beispielsweise Prostacyclin PGI_2 , Prostaglandin PGE_1 und PGD_2 . Sie greifen ebenfalls an den Rezeptoren auf der Plättchenoberfläche an und senden transmembranäre Signale ins Zellinnere. Auch dies geschieht über einen second messenger, Adenosinmonophosphat. ATP wird dadurch in AMP umgewandelt. Der Anstieg der thrombozytären AMP-Konzentration bewirkt einen stabilisierten Ruhezustand, der mit einer Inhibition der Bildung von second messengers für die Aktivierung einhergeht. Die AMP-Konzentration ist daher ausschlaggebend für das Gleichgewicht zwischen plättchenaktivierenden und plättcheninhibitorischen Einflüssen der verschiedenen Mediatoren.

2.4 Tierartliche Besonderheiten

Die Erythrozyten der Kängurus besitzen eine verhältnismäßig hohe Permeabilität, die weitaus höher ist als beim Menschen (BENGA et al. 1993). Dieses Phänomen wird einerseits durch Kanäle erklärt, durch die nur Wasser diffundieren kann, und andererseits durch eine höhere Anzahl von Kanälen.

Nach CHERYK et al. (1998) besitzen die Thrombozyten des Elefanten wie auch die des Rindes nach ZUCKER-FRANKLIN et al. (1972) kein offenes kanalikuläres System.

Das Blutbild der Kameliden wurde schon sehr früh wissenschaftlich untersucht und einige seiner Besonderheiten herausgestellt. Schon Ende des 19. Jahrhundert fand GULLIVER (1875) heraus, daß die Erythrozyten der Kameliden im Gegensatz zu denen der anderen Säuger oval sind. Auch aus neuerer Zeit liegen zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten und Untersuchungen über die verschiedenen Blutbestandteile und ihre Besonderheiten vor, da das Kamel für große Bevölkerungsteile, die unter schwierigen klimatischen Bedingungen leben, ein wichtiges Haustier ist. Sie dienen dort als wichtiges Transportmittel (KOSPAKOV 1978; BARBOUR et al. 1985).

Die Erythrozyten werden in der Literatur elektronenmikroskopisch als elliptische flache Scheiben beschrieben, die eine leicht konvexe Form aufweisen, da sie an den Rändern

abflachen und zentral eine leichte Erhöhung zeigen (BANERJEE et al. 1962; KONUK 1970; MOHAMMED et al. 1984). Die Größe wurde in einer Untersuchung von SAFER et al. (1993) mit 8,1 x 4,6 x 0,56 µm angegeben. Die Oberfläche ist glatt und der Zellularriß regelmäßig (JAIN u. KEETON 1974).

Die elliptische Form der Erythrozyten weist eine hohe Resistenz gegenüber Deformationen (SMITH et al. 1979) und osmotischen Beeinflussungen (LIVNE u. KUIPER 1973) und De- bzw. Rehydratation (KHODADAD u. WEINSTEIN 1983; COHEN 1983) auf. Die Überlebensfähigkeit der Erythrozyten ist durch solche Beeinflussungen ebenfalls nicht herabgesetzt (KANEKO u. CORNELIUS 1962). HAWKEY et al. (1983) konnte in einer Versuchsreihe aufzeigen, daß sich menschliche Erythrozyten und Erythrozyten von Reptilien beispielsweise unter ATP-Entzug oder Zugabe von verschiedenen Lösungen im Gegensatz zu den Erythrozyten der Kamele zum Teil irreversibel verändern (OMORPHOS et al. 1989). In zahlreichen Untersuchungen wurde festgestellt, daß hierfür vor allem die Membranstruktur der Erythrozyten und die Interaktionen zwischen den Proteinen der Membran und des rotierenden Proteinbands 3 verantwortlich sind (McPHERSON et al. 1993). RALSTON (1975) konnte zeigen, daß eine starke Interaktion zwischen den im Inneren und den im peripheren Bereich angelagerten Proteinen besteht. Vor allem die Interaktion zwischen den Band-3-Proteinen und einem Protein Ankyrin ist für die Stabilität verantwortlich, da dadurch die Rotationsfähigkeit des Band 3 herabgesetzt wird und somit zur Stabilität der Erythrozyten beiträgt (McPHERSON et al. 1993).

Der Hämoglobingehalt der Erythrozyten von Kamelen ist im Vergleich zu anderen Säugern sehr hoch. Er beträgt ca. 50 g/dl, während alle anderen Säuger nur einen Hämoglobingehalt von 30-35 g/dl aufweisen (LEWIS 1976). Dadurch ist die O₂-Bindungskapazität der Erythrozyten von Kamelen höher als bei anderen Säugern (COLETTA et al. 1985).

Weiter wurde festgestellt, daß in den Erythrozyten von Kameliden kein Na⁺K⁺ - Kotransport nachweisbar ist, während jedoch aktiver K⁺ -Transport und Ein- und Ausfluß von K⁺ und Na⁺ bei Konzentrationsveränderungen stattfinden (GHARAIBEH u. RAWASHDEH 1993). Auch die beim menschlichen Erythrozyten nachweisbare K⁺Na⁺-Pumpe findet sich bei den Kameliden wieder.

COHEN et al. (1979) konnte aufzeigen, daß es ein „Rand-Band“ MB gibt, das unter dem Phasenkontrastmikroskop als dünne dunkle Linie sichtbar ist, die sich der Länge nach durch die Zelle zieht. Dieses MB ist vermutlich mit für die Morphogenese des jeweiligen Erythrozyten verantwortlich, hat aber für die Erhaltung der Stabilität der Zelle keine Bedeutung.

Im mit Giemsa-Färbung gefärbten Blutaussstrich zeigen die elliptischen roten Blutkörperchen

unter dem Phasenkontrastmikroskop eine verschwommene Kontur (HAWKEY u. DENNETT 1990).

Im Zusammenhang mit der bei Kamelen häufig auftretenden Mastitis wurden nicht nur die Lymphozyten, sondern auch die Granulozyten und Monozyten hinsichtlich Morphologie und Funktion erforscht und untersucht.

Es wird vermutet, daß die Funktion der Monozyten bei den Kameliden identisch ist mit denen bei anderen Säugern. Sie liegt unter anderem in der Bildung von biologischen Faktoren wie Peroxidase und Hydroxylradikalen, um Tumorzellen zu zerstören (RINEHART et al. 1978).

Bei manchen Trampeltieren treten neutrophile Granulozyten mit kompakten, zweisegmentierten oder unsegmentierten Kernen auf (HAWKEY u. DENNETT 1990). Die Zellkerne ähneln dem bei Mensch, Hund, Katze und Kaninchen vorkommenden Pelger-Huët-Phänomen. Neutrophile mit diesen zwei- oder unsegmentierten Kernen sind bei einigen, aber nicht bei allen Trampeltieren zu finden. Im Hinblick auf Vererblichkeit wurden bislang keine Untersuchungen durchgeführt, es wird aber davon ausgegangen, daß damit keine Einschränkungen der Zellfunktion einhergehen.

Die meisten Granula lassen sich in zwei verschiedene Kategorien unterteilen: Die erste Kategorie stellt Granula mit hoher elektronischer Dichte dar, die in großer Vielfalt hinsichtlich Gestalt und Größe vorkommen. Ihre Formen werden von rund über oval bis hin zu hantelförmig beschrieben, wobei einige membrangebunden sind, andere wiederum zwischen Membran und Matrix des Granulums eine klare Zone besitzen. Einige Granula sind oval in ihrer Form und besitzen entlang ihrer Längsachse kristalline Strukturen.

Die zweite Gruppe sind Granula mit niedrigerer elektronischer Dichte. Sie kommen insgesamt weniger häufig in den neutrophilen Granulozyten vor und zeigen eine kleinere Variation in ihrer Gestalt. Sie erscheinen azurophil und sind von der Gestalt her rund, wobei sie mit oder ohne Membran vorkommen.

Insgesamt weist das Zytoplasma eine geringe Dichte auf. Es sind viele freie Ribosomen enthalten und wenig raues endoplasmatisches Retikulum. Der Golgi-Komplex ist nicht sehr ausgedehnt, und es sind wenige Vesikel enthalten.

Der gut abgrenzbare Nukleus mit dem perinukleären Zwischenraum ist bei anderen Säugern nicht nachweisbar, wobei die Chromatinstränge zwischen den einzelnen Kernlappungen auch von anderen Säugern und vom Menschen bekannt sind (DELLMAN u. BROWN 1987; FAWCETT 1986).

Über die Funktion der Neutrophilen bei den Kameliden wurden keine speziellen Studien und Untersuchungen durchgeführt, es wird vielmehr davon ausgegangen, daß sie ähnliche Aufgaben und Funktionen wie beim Menschen und bei anderen Säugern übernehmen

(DAEMS 1968; CRAMER et al. 1985). Somit spielen sie eine wichtige Rolle beim Abwehren von Infekten, in deren Verlauf die Körpertemperatur ansteigt. Sie produzieren oxidative Enzyme, deren Säuren zerstörerisch auf Bakterien, Viren und körperfremde Moleküle wirken. Durch die Wirkung der produzierten Pyrogene der neutrophilen Granulozyten wird zusätzlich eine Stimulation des Hypothalamus hervorgerufen, der mit Temperaturerhöhung reagiert (GANONG 1985).

Eosinophile Granulozyten sind bei den Kameliden, ebenso wie die anderen Granulozyten, nur wenig untersucht. Während sich Heterochromatin vor allem im Peripherbereich des Nukleus anlagert, wird das locker angeordnete Euchromatin im Zentrum des Kerns gefunden (JOHNSON et al. 1999).

Das Zytoplasma ist gefüllt mit spezifischen Granula, die extrem polymorph erscheinen. Ihre Formen reichen von ellipsoid bis rhombenförmig und haben einen Durchmesser von 0,3-1,0 nm und eine Länge von 0,4-2,3 nm. Diese Granula von Kamelen sind denen vom Menschen, vom Hund, der Ratte, der Maus und dem Rhesus-Affen ähnlich (McEWEN 1972). In der Mitte scheinen die Granula eine höhere elektronische Dichte zu besitzen als am Rand. Dieses Mittelstück der Granula ist sehr variabel in Größe und Form und ist oftmals segmentiert oder gewinkelt.

Zusätzlich wurden noch unspezifische Granula entdeckt, die kleiner sind als die spezifischen; ihr Durchmesser beträgt 0,1-0,5 nm. Diese Granula werden in anderen Spezies „Mikrogranula“ genannt. Ihre Funktionen und Aufgaben sind bis jetzt noch relativ unbekannt, obwohl festgestellt wurde, daß sie saure Phosphatasen und Arylsulfatasen enthalten (PARMLEY u. SPICER 1974). Eosinophile Granulozyten der Kameliden enthalten wenig Ribosomen und raues endoplasmatisches Retikulum. Andere Zellorganellen wie Mikrotubuli, Zentriolen und Glykogenpartikel wurden ebenfalls gefunden.

Die Zellmembran besitzt die Fähigkeit, Unterklassen von IgG zu präsentieren (JOHNSON et al. 1999). Da Kameliden einem sehr hohen Parasitenbefall unterliegen, ist die Zahl der Eosinophilen im Blut oft erhöht, da ihre Aufgabe vor allem im Bereich der Abwehr und Zerstörung von Parasiten liegt.

Das Zytoplasma der Basophilen weist eine geringe Dichte auf. Die basophilen Granula sind mit feinen Partikeln von unterschiedlicher Größe und Gestalt angefüllt. Die Granula haben verschiedene elektronische Dichte, manche erscheinen homogen und andere besitzen Mikrotubuli. Über die Funktion der basophilen Granulozyten wird nur wenig erwähnt. Es wird davon ausgegangen, daß sich die funktionellen Eigenschaften von anderen Säugern auf die Kameliden übertragen lassen (BIENENSTOCK u. BEFUS 1985). Sie beinhalten das Enzym Myeloperoxidase, mit dessen Hilfe sie Bakterien abtöten können. Zusätzlich besitzen

sie Rezeptoren für IgE und IgG, wodurch eine Degranulierung und Exozytose hervorgerufen wird. Die Granula enthalten zahlreiche Stoffe wie beispielsweise Histamine, Hyaluronsäure, Heparin, Serotonin und andere chemotaktische Substanzen.

Einige Inhaltsstoffe der Granula scheinen genau auf den direkten Lebensraum und die Umgebung des Tieres abgestimmt zu sein und spielen in diesem Zusammenhang eine große Rolle. Diese Tatsache wurde aber bis jetzt noch nicht näher untersucht. BUCKINGHAM (1987) vermutet, daß die im Peripherbereich aktivierten Leukozyten mittels Mediatorstoffen, sogenannte Neuroendokrine, mit dem Immunsystem in Kontakt treten und so physiologische Prozesse aktivieren, um dann spezifisch auf die jeweilige Situation reagieren zu können. Die Leukozyten wurden vor allem im Zusammenhang mit Mastitis erforscht und untersucht (COORAY et al. 1997).

Kameliden haben ein ähnliches Immunsystem wie Wiederkäuer, Menschen oder Schweine (HAMERS et al. 1998). Auch hier exprimieren die B-Zellen an ihrer Oberfläche Immunglobuline wie IgM, IgG, IgA und IgD (DAVIS et al. 2000). Verglichen mit anderen Säugern sind die Lymphozyten von Kamelen kleiner (BANKS 1981). Aufgrund des hohen Euchromatingehaltes wird darauf geschlossen, daß eine hohe Aktivität im Bezug auf die Immunabwehr vorliegt (ABDO et al. 1988). Allerdings konnte elektronenmikroskopisch keine Unterscheidung zwischen B- und T-Zellen getroffen werden.

Bei einer Untersuchung von 21 Yaks im Zoo London wurde ersichtlich, daß hämatologische Untersuchungen bei exotischen Tieren sehr schwierig zu interpretieren sind, da meist das Vergleichsmaterial fehlt und zusätzlich physiologische, ökologische und induzierte Variablen eine Rolle spielen (HAWKEY et al. 1983). In dieser Studie wurde ein unterschiedlicher Gehalt an Blutbestandteilen festgestellt im Zusammenhang mit einer Xylazinsedierung oder einer Blutentnahme mit manuellem Eingreifen. Der Hämoglobingehalt bei Yaks wurde mit Xylazinsedierung bei 11,0 g/dl festgestellt; ohne Sedierung lag er bei 13,7 g/dl. Der Lymphozytengehalt lag mit Sedierung bei $2,58 \times 10^9/l$ und ohne Sedierung bei $3,42 \times 10^9/l$. Der Monozytengehalt lag bei 1,3% mit Sedierung und bei 0,4% ohne Sedierung mit Xylazin.

In einer weiteren Untersuchung über die Erythrozyten der Yaks wurde die Wirkung von osmotischem Druck und verschiedenen Anti-Koagulantien auf die Erythrozytenstabilität geprüft (SARKAR et al. 1999). Da der Hämolysegrad bei vielen Haussäugetieren schon untersucht wurde, ist bekannt, daß bei erhöhter Hämolyse ein Hinweis auf verschiedene Krankheiten möglich ist (JAFFE 1960; OYEWALE 1991). Bei der Zusetzung von Ammoniumoxalate und NaCl wurde die höchste Fragilität der Erythrozyten festgestellt. Die Fragilität ist abhängig von Größe und Gestalt der Erythrozyten und von der Beschaffenheit der Zellmembran. Der Yak besitzt zwei verschiedene Hämoglobinmoleküle, die eine

gemeinsame Globinkette haben. Diese Besonderheit wird als Adaptionmöglichkeit in unterschiedlichen Höhen gesehen, in denen sich der Yak aufhalten kann (ADAMS et al. 1975).

Die meisten Veröffentlichungen über die Hämatologie des Dallschafs stehen in Verbindung mit bestimmten Krankheiten, die für das Tier spezifisch sind, wie zum Beispiel die Chlamydieninfektion und die damit verbundenen Aborte (MARTINOV et al. 1987).

Es gibt wenige Veröffentlichungen in Zusammenarbeit mit verschiedenen Zoologischen Gärten, die das Leben und die Besonderheiten der Dallschafe untersuchen. HAWKEY et al. (1983) erstellte in Zusammenarbeit mit dem Zoologischen Institut London eine quantitative Studie über die verschiedenen Blutparameter und deren Veränderung vom Jungtier bis zum geschlechtsreifen Tier. Vor allem die Zunahme von roten Blutkörperchen auf Werte um das Doppelte innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate und die Abnahme von neutrophilen Granulozyten um mehr als 30 % sind auffallend.

Weiter wurde festgestellt, daß bei Mufflon, Ziege, Schaf und Dallschaf während einer Anämie ein anderes Hämoglobin, das sogenannte Hämoglobin C, produziert wird (BLUNT u. EVANS 1963; WILSON 1970). Dieses Hämoglobin C ist 141 Aminosäuren lang und enthält kein Methionin (BOYER et al. 1963; WILSON et al. 1966). Erwachsene Dallschafe haben eine β -Kette, die der des Hämoglobin C bei anämischen Tieren sehr ähnlich ist (HUISMAN u. MILLER 1972). In einer Versuchsreihe mit 34 Dallschafen hatten sieben Hämoglobin B, acht Hämoglobin C, und 19 Dallschafe wiesen beide Hämoglobinarten nebeneinander auf. In der Literatur wird dieses Phänomen Polymorphismus des Hämoglobins genannt. In anderen Quellen wurden sogar noch weitaus mehr Variationen des Hämoglobins festgestellt, das sich immer in der β -Kette unterscheidet (TUCKER u. CLARKE 1980).

Ähnlich wie der Polymorphismus des Hämoglobins wurde bei Schafen auch ein Polymorphismus des Transferrins entdeckt (EVANS et al. 1958; STORMONT et al. 1968). In einer Untersuchung von NADLER wurde festgestellt, daß unter wildlebenden Schafen sechs verschiedene Transferrinmoleküle verbreitet sind, wobei Dallschafe zwei dieser verschiedenen Transferrine aufweisen, Tf B und Tf D (NADLER et al. 1971).

3. Tiere, Material und Methoden

Die Präparate stammen aus dem Archiv des Zoologischen Gartens Leipzig. Um die Blutproben zu gewinnen, ist es meist nötig, die Tiere medikamentös zu immobilisieren. Deshalb kam es zu Blutentnahmen nur bei medizinischer Indikation und gelegentlich bei Tierumsetzungen, bei denen eine medikamentöse Immobilisierung erforderlich war.

Die Blutproben wurden im veterinärmedizinischen Labor des Zoologischen Gartens auf Objektträgern ausgestrichen und nach Giemsa gefärbt. Es handelt sich hierbei um eine panoptische Färbung nach Pappenheim. Sie beruht auf der Kombination der Jenner-May-Grünwald-Färbung mit der Giemsa-Färbung. Das luftgetrocknete Präparat wird mit der aufgetragenen Probe nach oben gelegt und mit fertiger Eosin-Methylenblaulösung nach May-Grünwald getränkt. Nach 3 min verdünnt man diese Lösung mit Wasser oder Pufferlösung (Phosphatpuffer PH 7,3, siehe unten) für weitere 3 min. Danach wird diese Lösung abgossen und ohne Zwischenspülung unmittelbar die Giemsa-Färbung angeschlossen. Die Original-Giemsa-Lösung wird mit neutralem destilliertem Wasser in der Weise verdünnt, daß auf 10 ml Wasser 10 Tropfen Giemsa-Lösung kommen. Die Färbedauer beträgt 15 bis 20 Minuten. Verdünnungsverhältnis und Färbezeit der Giemsa-Lösung müssen bei dem wechselnden Ausfall der Lösung stets individuell variiert werden. Im Anschluss an die Färbung mit Giemsa-Lösung wird das Präparat mit neutralem Wasser abgespült und in Schrägstellung luftgetrocknet. Die Fixation des Präparats erfolgt durch den in der May-Grünwald-Lösung bereits enthaltenen Methylalkohol (LÖFFLER u. RASTETTER 1999). Zusätzlich wurden die Präparate mit einer Schutzfolie überzogen.

Insgesamt lagen zu dieser Arbeit über 2100 verschiedene Präparate aus der Zeit zwischen 1980 und 2001 vor. Von folgenden Tieren wurden Aufnahmen und Beschreibungen erstellt:

Tabelle 1 Tierliste

Bennetkänguru	Macropus rufogriseus
Rotes Riesenkänguru	Megaleia rufa
Grevy-Zebra	Equus grevyi
Spitzmaulnashorn	Diceros bicornis michaeli
Asiatischer Elefant	Elephas maximus indicus
Hirscheber	Babyrousa babyrussa
Zwergmuntjak	Muntiacus reevesi
Moschustier	Moschus moschiferus
Burma-Leierhirsch	Cervus eldi thamin
Trampeltier	Camelus bactrianus f. bactrianus
Alpaca	Lama guanicoe f. pacos
Guanaco	Lama glama guanicoe
Rotschild's Giraffe	Giraffa camelopardalis rothschildi
Damagazelle	Gazella dama ruficollis
Säbelantilope	Oryx dammah
Anoa	Bubalus depressicornis
Hausyak	Bos mutus f. grunniens
Mähnenspringer	Ammotragus lervia
Dallschaf	Ovis dalli dalli

Die Aufnahmen wurden mit einem computergestützten Bildanalyse-System, Analysis-(SIS) Münster, gemacht, welches vom Veterinäranatomischen Institut der Universität Leipzig unter Leitung von Herrn Prof. Seeger zur Verfügung gestellt wurde. Als Mikroskop stand ein Lichtmikroskop Typ Axioskop der Firma Zeiss Oberkochen sowie eine hochauflösende Videokamera, Sony 3ccd color video, zur Verfügung. Es wurden folgende Objektive benutzt: Ein PH 3 Plan-Neofluar 100x/1,30 Oil ∞ /0,17 und ein 63x/1,25 Oil Iris 44 04 66 0,7 1,25.

Umgerechnet entspricht die Vergrößerung mit dem 100x Ölimmersionsobjektiv auf dem Computer 0,08197 μ m/Pixel. Die Bilder wurden im JPEG-Format abgespeichert, um eine spätere Nutzung im Internet zu ermöglichen. Insgesamt wurden 1298 Bilder gemacht, die in einer Auswahl im Ergebnissteil dieser Arbeit dokumentiert wurden. Die Abbildungen wurden aus Platzgründen auf 40% der ursprünglichen Größe verkleinert.

4. Ergebnisse

Dieser Teil der Arbeit beschreibt und dokumentiert die Blutzellen der untersuchten Pflanzenfresser aus dem Zoologischen Garten Leipzig. Die Präparatnummern werden mit Pn. abgekürzt.

4.1 Rotes Riesenkänguru und Bennetkänguru

Über Kängurus wurden einige Untersuchungen im Bereich der Hämatologie gemacht, allerdings vorwiegend im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten, die bei diesen Tieren typisch sind (HAWKEY u. DENNETT 1990).

Erythrozyten

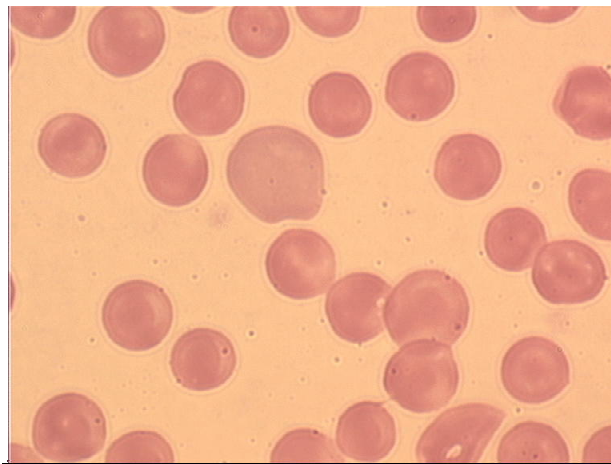


Abb. 19 Erythrozyten des Bennetkängurus

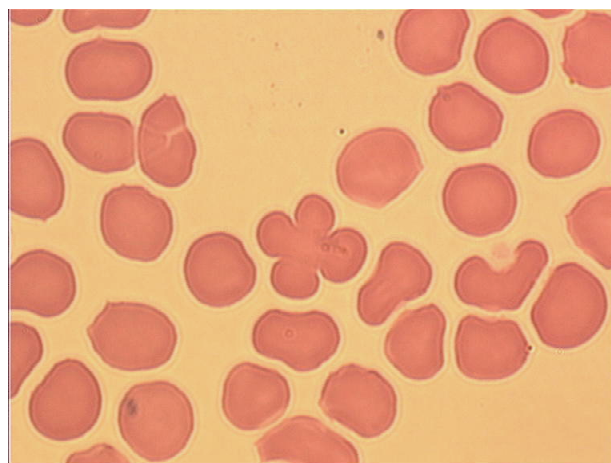


Abb. 20 Erythrozyten des Roten Riesenkängurus
einer Impfung gefangen.

Bei Abb. 19 sind Erythrozyten des Bennetkängurus zu sehen, sie weisen Targetzellenform auf, beispielsweise rechts unten. In der Mitte befindet sich ein Retikulozyt. Deutlich ist seine leichte Basophilie und eine hellere Rotfärbung feststellbar, die Zelle ist erheblich größer und auch dicker. Sie weist keinen helleren Innenhof auf. Dies lässt sich aus der noch nicht ausgeprägten Bikonkavität erklären.

Bei dieser Aufnahme liegt eine ausgeprägte Anisozytose vor. Dieses Bild wurde von einem Blutausstrich gemacht, der von einem gesunden Tier stammt.

Auf Bild 20 sind Erythrozyten eines Roten Riesenkängurus zu sehen. In der Mitte liegen zwei Zellen übereinander; dies führt zu der vorliegenden Verformung. Deutlich ist hierbei die Plastizität der Zellen zu erkennen, die beim Durchwandern der Kapillaren wichtig ist. Das Tier wurde zu

Blutplättchen

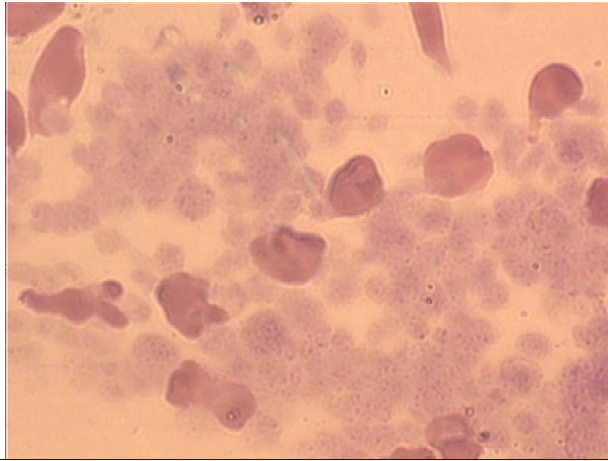


Abb. 21 Blutplättchen des Bennetkängurus

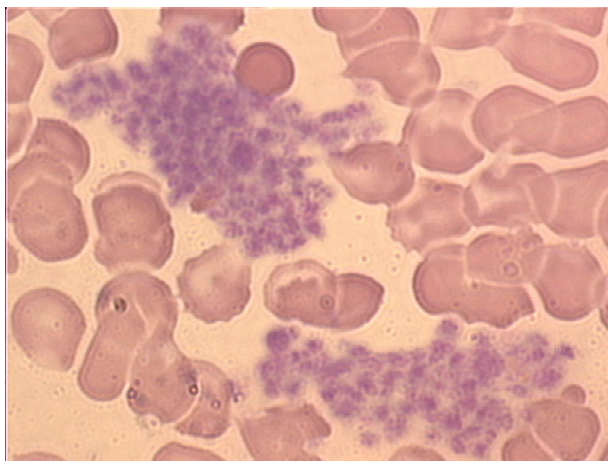


Abb. 22 Blutplättchen des Roten Riesenkängurus

Die Blutplättchen sind in diesem Bild bereits aktiviert; dies lässt sich meist nicht verhindern.

Die Blutplättchen weisen eine Anisozytose auf; deutlich sind die Granula zu erkennen, die Konturen sind unscharf.

Die Erythrozyten zeigen eine Poikilozytose auf. Der Ausstrich wurde am 17.5.00 von

dem Bennetkänguruweibchen „ohne Kerbe“ im Rahmen einer Impfung gemacht. Pn. 2057.

Bildnummer 22 vom 26.04.1996 stammt von einem Roten Riesenkänguruweibchen mit der Verdachtsdiagnose Stressmyopathie. Deutlich sind zwei Blutplättchenkonglomerate links im Bild und rechts unten zu sehen, in denen die Blutplättchen ebenfalls aktiviert sind. Einzelne Granula lassen sich nur schwer unterscheiden.

Monozyten

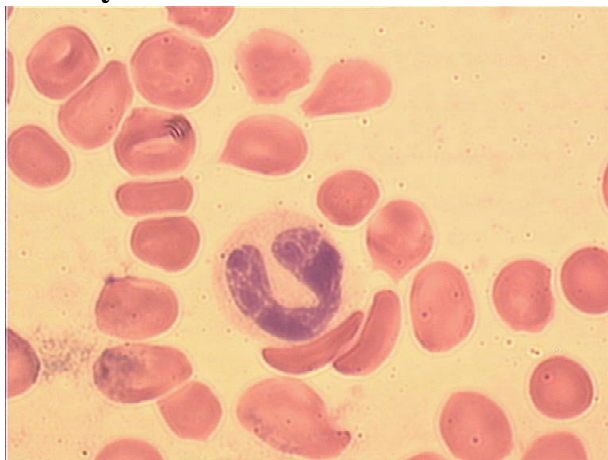


Abb. 23 Monozyt des Bennetkängurus

Ein typischer Monozyt eines Bennetkängurus. Im aufgelockerten Zellkern sind einige Nukleoli zu sehen. Das Zytoplasma ist leicht granuliert. Napfförmig legen sich zwei Erythrozyten an den Monozyten an.

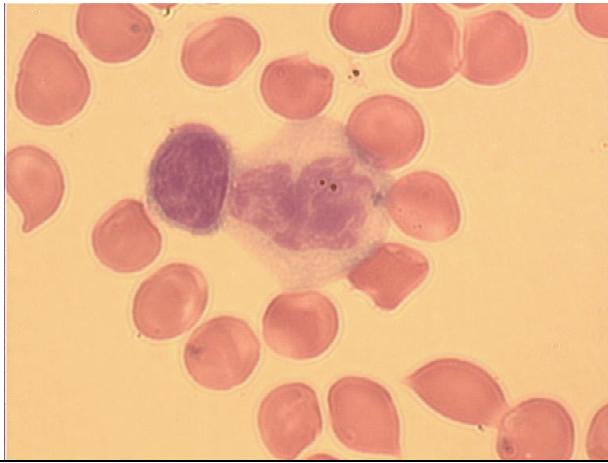


Abb. 24 Monozyt des Roten Riesenkängurus

Neutrophile Granulozyten

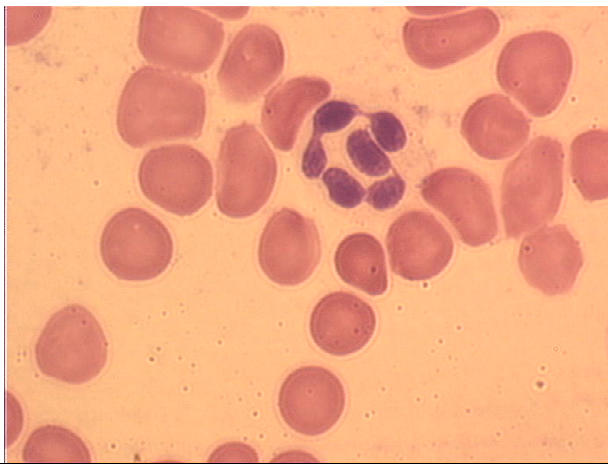


Abb. 25 Neutrophiler des Bennetkängurus

Auf diesem Bild (Abb. 24) sind ein Monozyt und eine Effektorzelle eines Roten Riesenkängurus zu sehen. Am 22.10.99 fand während einer Impfung die Blutentnahme zu diesem Ausstrich statt.

Dies ist ein neutrophiler Granulozyt eines Bennetkängurus. Der Kern ist stark segmentiert und nur durch dünne Chromatinfäden miteinander verbunden. Das Zytoplasma ist schlecht anfärbar.

Neutrophile Granulozyten erscheinen als regelmäßig geformte Zellen mit farblosem bis rosa Zytoplasma, das mit roten oder dunkelrosa Granula durchsetzt ist. Die Kernteile sind durchschnittlich 4-5 mal aufgeteilt und bis zu sechsmal abgebunden (HAWKEY et al. 1982).

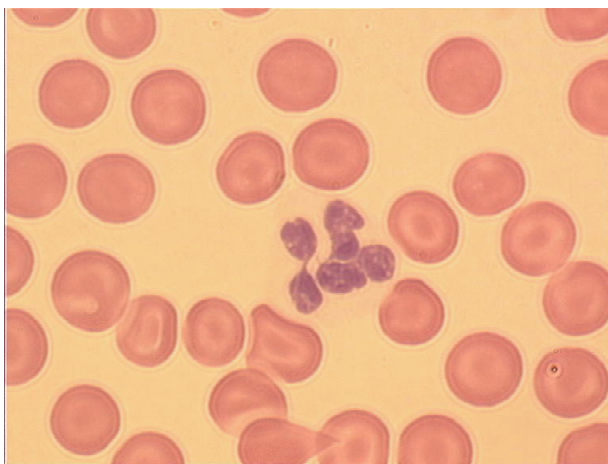


Abb. 26 Neutrophiler des Roten Riesenkängurus

Der neutrophile Granulozyt eines Roten Riesenkängurus. Auch dieser Kern ist stark segmentiert. Die Erythrozyten stellen sich als Targetzellen dar. Das Blut stammt von dem Tier mit Namen Fritz II, bei ihm wurde am 22.10.99 eine Impfung durchgeführt.

Eosinophile Granulozyten

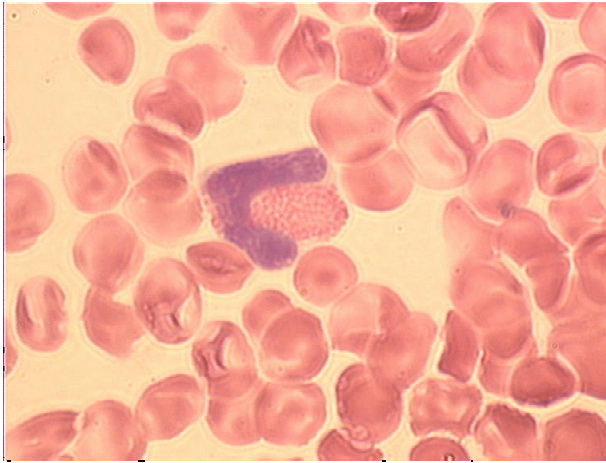


Abb. 27 Eosinophiler des Bennetkängurus

wenn es überhaupt sichtbar ist, blass-blau (HAWKEY et al. 1982).

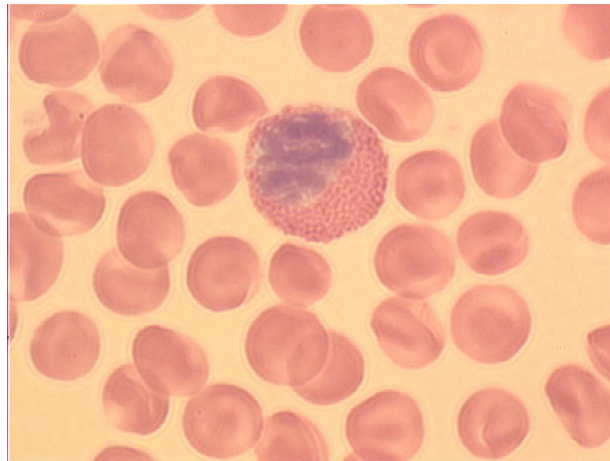


Abb. 28 Eosinophiler des Roten Riesenkängurus

Ein eosinophiler Granulozyt eines Bennetkängurus. Im rechten und linken oberen Teil der Zelle ist ein Stück freies Zytoplasma zu sehen. Der Rest ist mit Granula ausgefüllt. Der Blutausstrich ist an dieser Stelle sehr dick, daher sind die Erythrozyten deformiert. Die eosinophilen Granulozyten besitzen einen bandförmigen Nukleus, der von einem Zytoplasma umgeben ist, das voll gefüllt ist mit kleinen runden Granula. Das Zytoplasma erscheint,

Bei diesem eosinophilen Granulozyten eines Roten Riesenkängurus (Abb. 28) ist nur links neben dem Kern ein kleines Stück freies Zytoplasma zu sehen. Der übrige Teil ist mit kleinen, sich scharf abgrenzenden Granula gefüllt. Der Kern ist kaum eingeschnürt und sehr kompakt.

Basophile Granulozyten

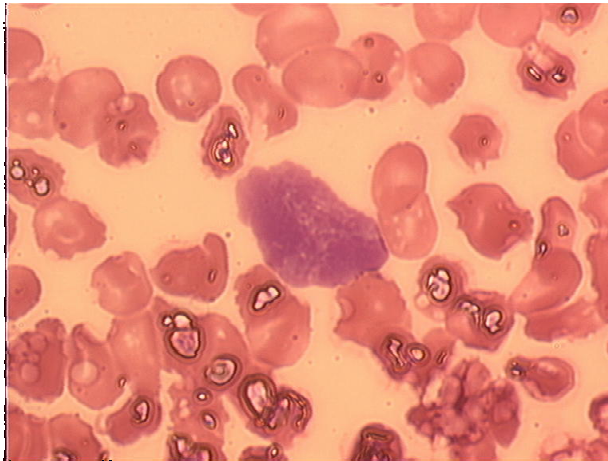


Abb. 29 Basophiler des Bennetkängurus

In der Bildmitte ist ein basophiler Granulozyt eines Bennetkängurus zu sehen. Die Granula sind dick und reichlich. Der darunter liegende Zellkern ist nur noch schemenhaft erkennbar. Die basophilen Granulozyten sind mit dunklen kleinen Granula gefüllt, die den Kern überlagern (HAWKEY et al. 1982).

Das gleiche gilt für die Basophilen der Roten Riesenkängurus (Abb. 30).

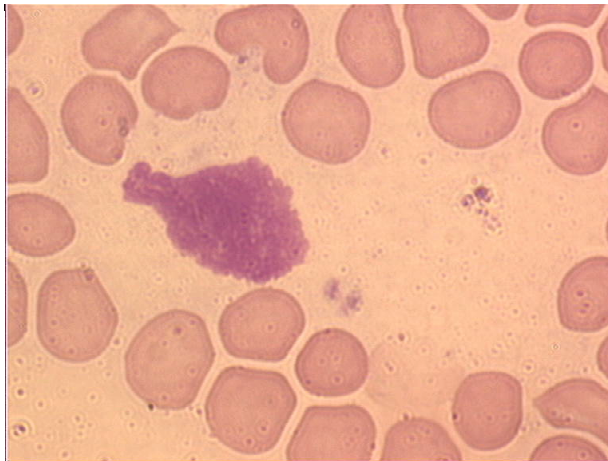


Abb. 30 Basophiler des Roten Riesenkängurus

Eine Verwechslung mit Blutplättchenkonglomeraten ist leicht möglich. Blutausstrich 1306 stammt vom 26.04.1996. Das Tier war mit dem Verdacht einer Stressmyopathie vorgestellt.

Lymphozyten

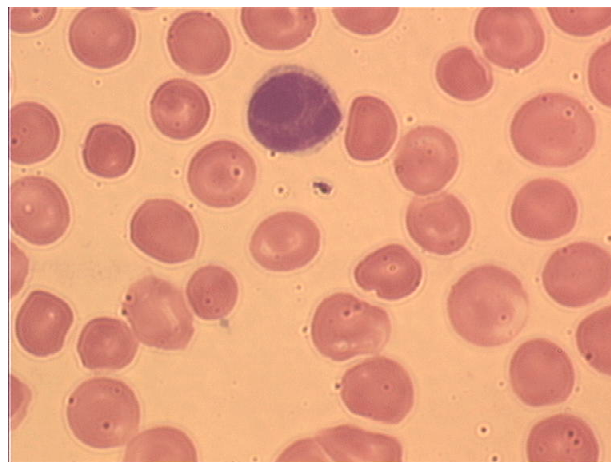
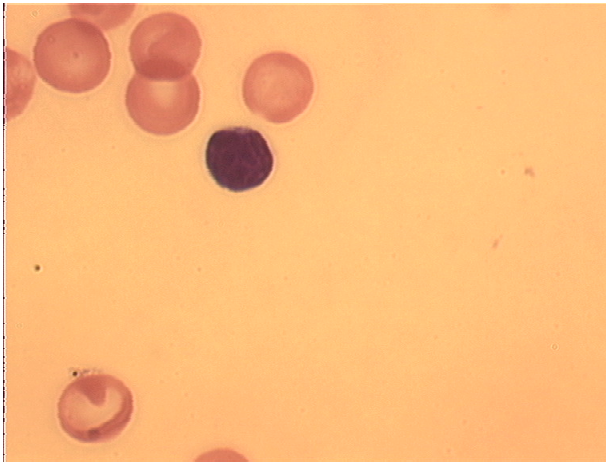


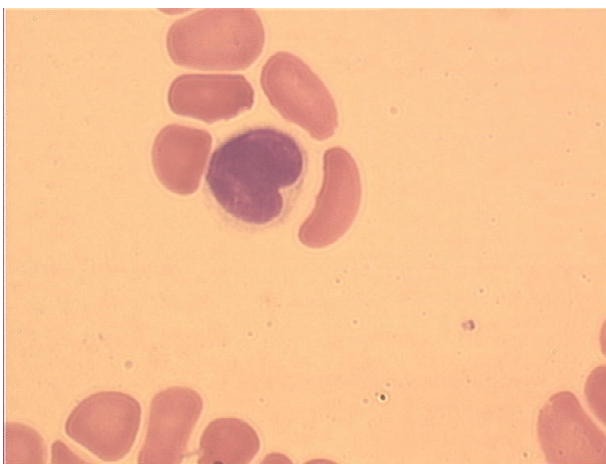
Abb. 31 Lymphozyt des Bennetkängurus

Bei Bennetkängurus ist ein typisches Merkmal der Lymphozyten das dunkle, kompakte Kernchromatin. Der Zytoplasmasaum ist häufig sehr schmal (HAWKEY u. DENNETT 1990). In der oberen Bildhälfte ist ein Lymphozyt zu sehen, der im Zellkern vier unterschiedlich große Nukleoli aufweist. Das Zytoplasma ist grau und fein granuliert. Die Erythrozyten erscheinen als Targetzellen. Die Lymphozyten sind runde Zellen mit eingekerbtem Kern



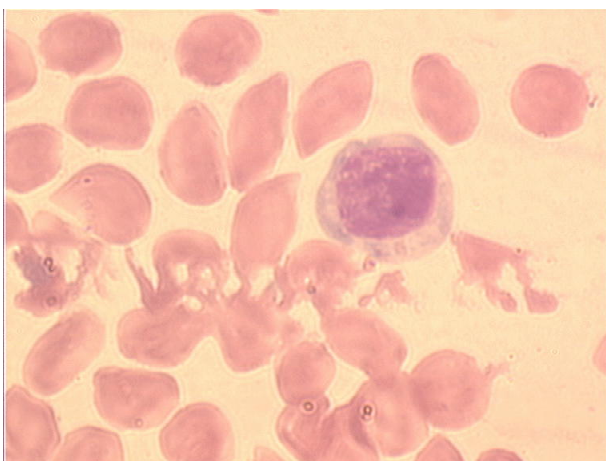
Ein naiver Lymphozyt eines Roten Riesenkängurus. Das Kernchromatin ist sehr dicht, der Zytoplasmasaum grau und sehr klein. Die Zelle ist inaktiv.

Abb. 32 Lymphozyt des Roten Riesenkängurus



Undeutlich sind bei dieser Effektorzelle eines Bennetkängurus einzelne Nukleoli zu erkennen. Der Zytoplasmasaum ist auch bei dieser Effektorzelle relativ schmal. Deutlich ist der von HAWKEY beschriebene eingekerbte Nukleus sichtbar (HAWKEY et al. 1982).

Abb. 33 Lymphozyt des Bennetkängurus



Diese Effektorzelle eines Roten Riesenkängurus ist sehr groß. Ihr Nukleus ist stark aufgelockert und besitzt viele Nukleoli. Der Zytoplasmasaum ist relativ breit und grau angefärbt. Dieses Präparat wurde am 17.05.00 während einer Impfung gemacht.

Abb. 34 Lymphozyt des Roten Riesenkängurus

4.2 Grevy-Zebra

Erythrozyten

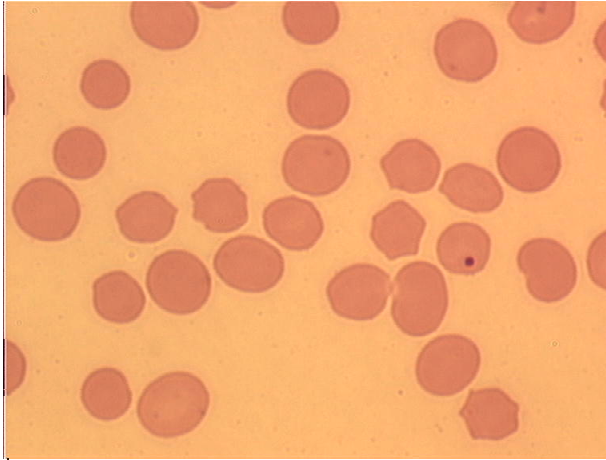


Abb. 35 Erythrozyten des Grevy-Zebras

Auf diesem Bild sieht man die Erythrozyten des Grevy-Zebras. Sie zeigen Anisozytose und eine leichte Poikilozytose. In der rechten Bildhälfte befindet sich eine rote Blutzelle mit einem Howell-Jolly Körperchen. Die Erythrozyten der Equiden neigen zu Geldrollenbildung. Der Blutaussstrich stammt von der Zebrastute Peggy. Am 21.05.1996 wurde der Huf korrigiert.

Blutplättchen

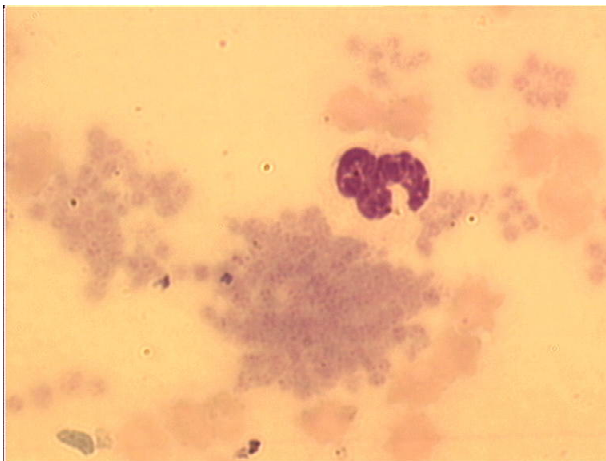


Abb. 36 Blutplättchen des Grevy-Zebras

Die Blutplättchen des Grevy-Zebras besitzen deutliche Granula, dennoch lassen sie sich insgesamt schlecht anfärben. Der Ausstrich stammt von der Stute Larissa, die am 03.07.1996 mit einer Huflederhautentzündung behandelt wurde.

Monozyten

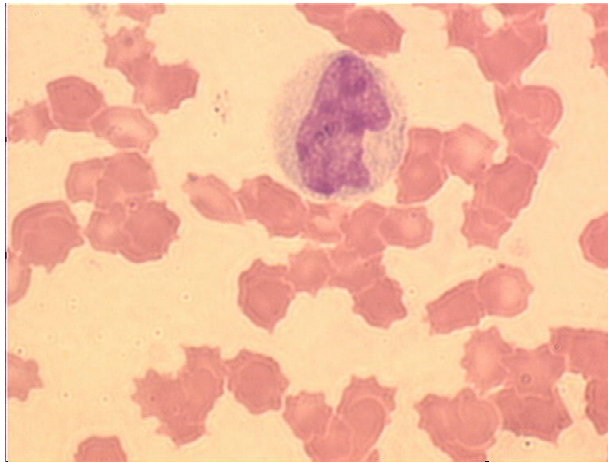


Abb. 37 Monozyten des Grevy-Zebras

Die Monozyten des Grevy-Zebras sind durch feingetüpfeltes Zytoplasma charakterisiert. Der Kern stellt sich meist kompakt dar. Im Nukleus sind mehrere Nukleoli zu erkennen. Dieses Präparat stammt ebenfalls von der Grevy-Zebrastute Larissa vom 21.05.1996. Das Tier litt unter einer Pododermatitis septica.

Neutrophile Granulozyten

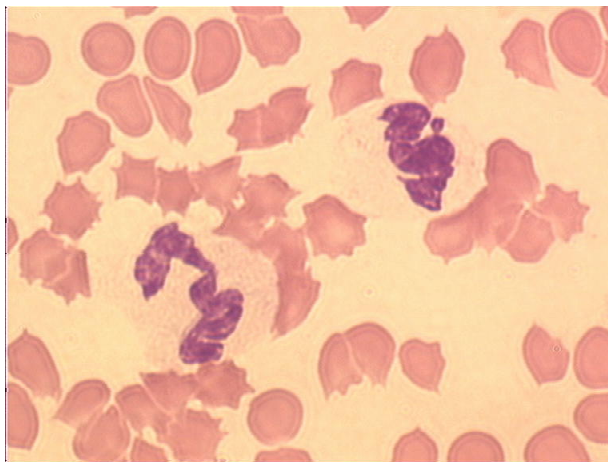
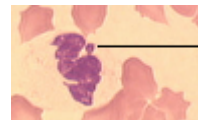


Abb. 38 Neutrophiler des Grevy-Zebras

Die neutrophilen Granulozyten des Grevy-Zebras enthalten einen bandförmigen Kern. In der rechten Zelle ist am Kern ein trommelschlegelartiger Fortsatz zu sehen. Dieser kommt geschlechtsspezifisch bei weiblichen Säugetieren vor. Das Zytoplasma ist leicht neutrophil granuliert.



Eosinophile Granulozyten

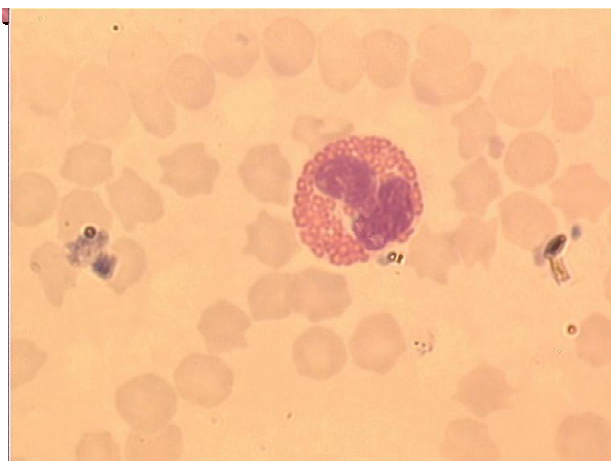


Abb. 39 Eosinophiler des Grevy-Zebras

Auch die Grevy-Zebras besitzen die für Equiden charakteristischen eosinophilen Granulozyten mit den auffällig großen Granula.

Basophile Granulozyten

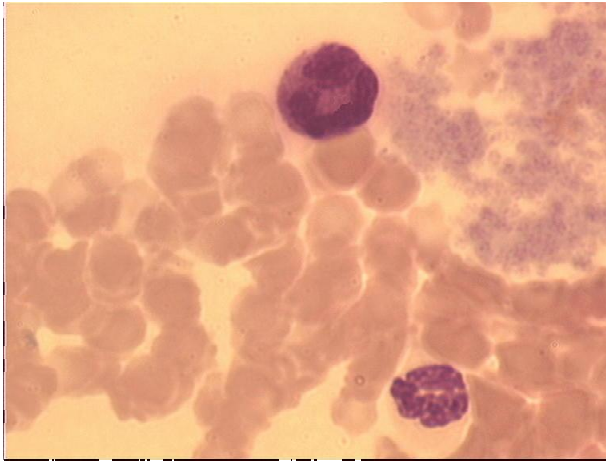


Abb. 40 Basophiler des Grevy-Zebras

Die basophilen Granulozyten des Grevy-Zebras haben keine auffallenden Granula. Diese füllen die Zelle jedoch vollständig aus. Der Kern ist bandförmig, verläuft jedoch nicht so unruhig wie bei den neutrophilen Granulozyten.

Lymphozyten

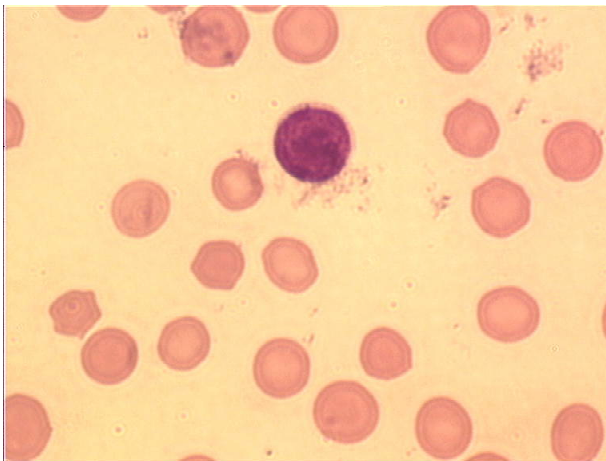


Abb. 41 Lymphozyt des Grevy-Zebras

Die naiven Lymphozyten der Grevy-Zebras haben einen runden Kern und einen schmalen halbmondförmigen Zytoplasmasaum. In der Mitte des Kerns sind drei Nukleoli zu sehen.

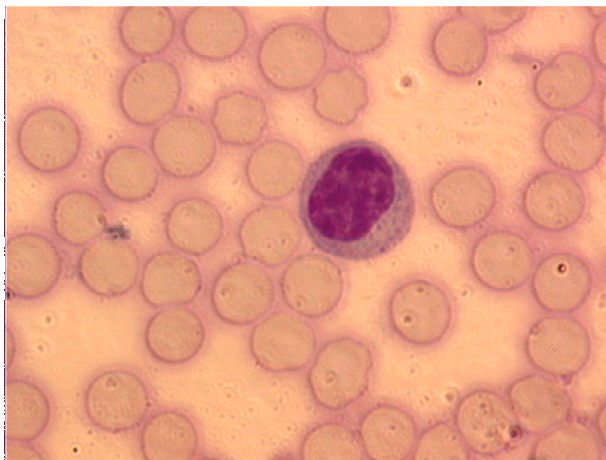


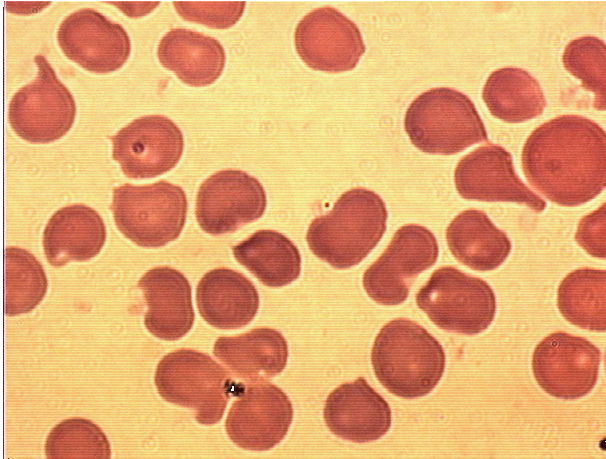
Abb. 42 Lymphozyt des Grevy-Zebras

Der Kern der Effektorzellen ist nicht rund. Zwischen dem Euchromatin des Nukleus sind mehrere Nukleoli zu erkennen. Das Zytoplasma ist stark verbreitert. Dieser Blutausstrich wurde von einem Grevy-Zebrahengst am 03.09.1992 angefertigt. Er ist überfärbt. An dem Tier musste eine Hufkorrektur vorgenommen werden.

4.3 Spitzmaulnashorn

Das Präparat mit der Nummer 1914 wurden von dem Blut des Spitzmaulnashornbullen Jasper gemacht. Er hatte sich in der Nacht zum 01.07.1999 das Horn abgeschlagen. Es war zu starken Blutungen gekommen.

Erythrozyten



Die Erythrozyten des Spitzmaulnashorns zeigen in diesem Bild Anisozytose und Poikilozytose. Das kann einerseits präparatbedingt sein, andererseits mit dem hohen Blutverlust zusammen hängen. Dies führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Blutzellen in die Blutbahn und damit zu einem vermehrten Vorhandensein von jugendlichen Zellen im peripheren Blut.

Abb. 43 Erythrozyten des Spitzmaulnashorns

Blutplättchen

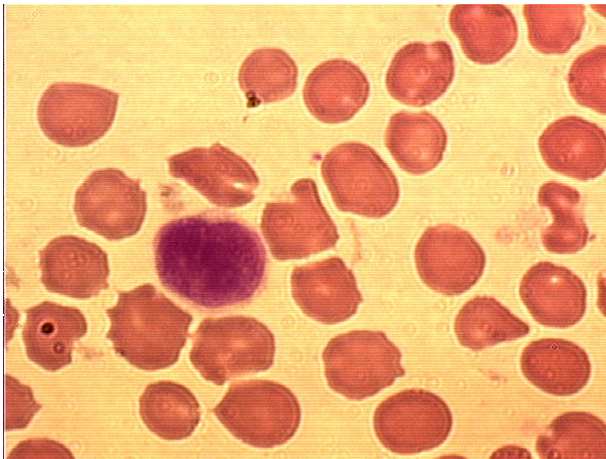
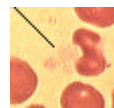


Abb. 44 Blutplättchen des Spitzmaulnashorns

Die Blutplättchen des Spitzhornnashorns sind nach einer morphologischen Beschreibung von Du PLESSIS et al. (1999) meist rund. Das Zytoplasma ist mit rosa bis lila gefärbten Granula ausgefüllt. In diesem Bild sind mehrer Blutplättchen zu sehen, die zwischen den Erythrozyten liegen. Bei der großen Zelle handelt es sich um einen



Lymphozyten.

Monozyten

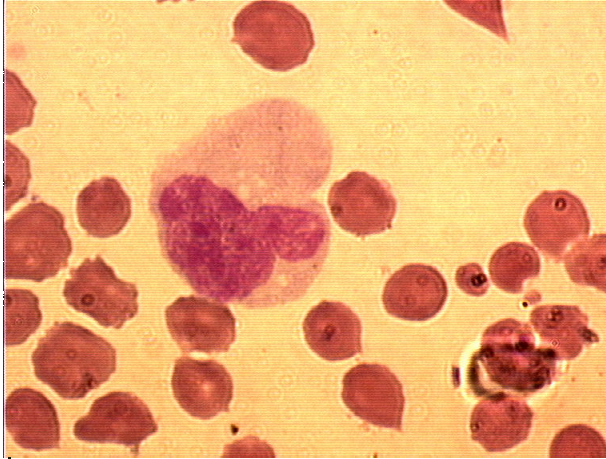


Abb. 45 Monozyt des Spitzmaulnashorns

Die Kerne der Monozyten des Spitzmaulnashorns haben eine polymorphe Gestalt. Ihr euchromatischer Nukleus ist reich an Kernkörperchen. Im Zytoplasma dieser Zelle sind mehrere Vakuolen zu sehen.

Neutrophile Granulozyten

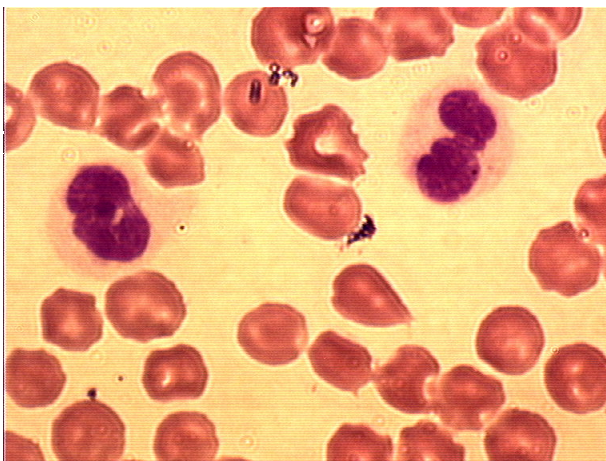


Abb. 46 Neutrophile des Spitzmaulnashorns

Die Kerne der neutrophilen Granulozyten dieses Nashornbullens zeigen zum Teil eine Pelger-Huët-Kernanomalie. Diese Veränderung ist beim Menschen als eine autosomal-dominant erbliche Kernanomalie der Leukozyten mit Mindersegmentierung der reifen Granulozyten, sogenanntes pseudoregeneratives Blutbild, ohne klinischen Krankheitswert beschreiben.

Homozygote Träger der Pelger-Huët-Kernanomalie mit fast runden Zellkernen werden als Überpelger bezeichnet. Ähnliche Veränderungen treten im Rahmen einer schweren Infektion oder einer myeloproliferativen Erkrankung auf, sogenannte Pseudopelger-Zellen (PSCHYREMBEL 1996). Wenn sich die Kerne segmentieren, bilden sich Neutrophile mit zwei selten drei Segmenten. Diese Segmente sind auffallend kurz, dick und chromatinreich. Sind alle Neutrophilen von der Anomalie befallen, spricht man von Vollträgern, finden sich im Blutbild auch normale Stab- und Segmentkernige, von Teilträgern (LÖFFLER u. RASTETTER 1999). Bei der linken Zelle ist diese Zellkernform deutlich zu sehen.

Eosinophile Granulozyten



Abb. 47 Eosinophiler des Spitzmaulnashorns

Die gut zu erkennenden eosinophilen Granula füllen die Zelle fast ganz aus. Der Kern ist mehrfach segmentiert.

Basophile Granulozyten

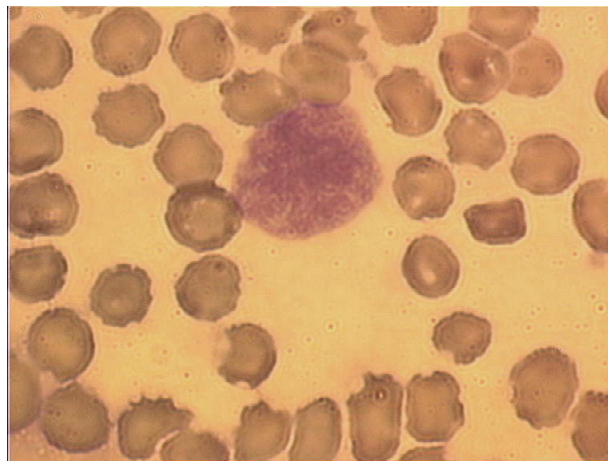


Abb. 48 Basophiler des Spitzmaulnashorns

Die Granula der basophilen Granulozyten des Spitzmaulnashorns füllen die gesamte Zelle aus und bedecken dabei den Zellkern. Dieser ist nur noch schemenhaft zu erkennen.

Im kleinen Bild ist der Zellkern nachgezeichnet.



Lymphozyten

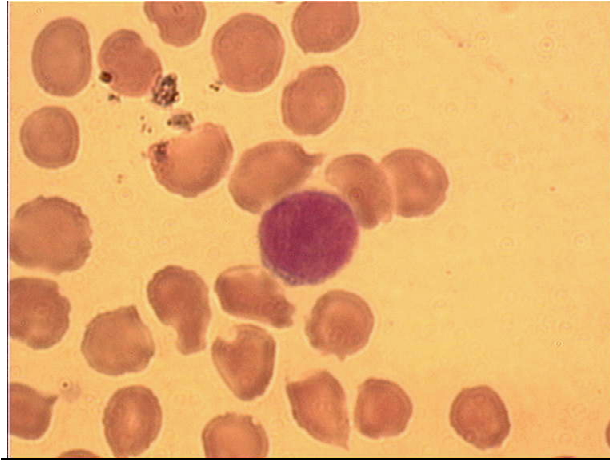
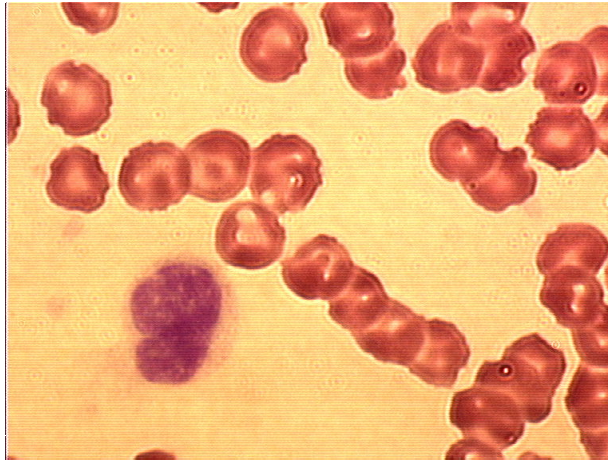


Abb. 49 Lymphozyt des Spitzmaulnashorns

Die naiven Lymphozyten des Spitzmaulnashorns haben einen großen Kern und einen sehr schmalen blau-grauen Zytoplasmasaum.



Die Effektorzellen des Spitzmaulnashorns besitzen oft eine Einbuchtung im Kern. Der Zytoplasmasaum ist hell und leicht getüpfelt.

Abb. 50 Lymphozyt des Spitzmaulnashorns

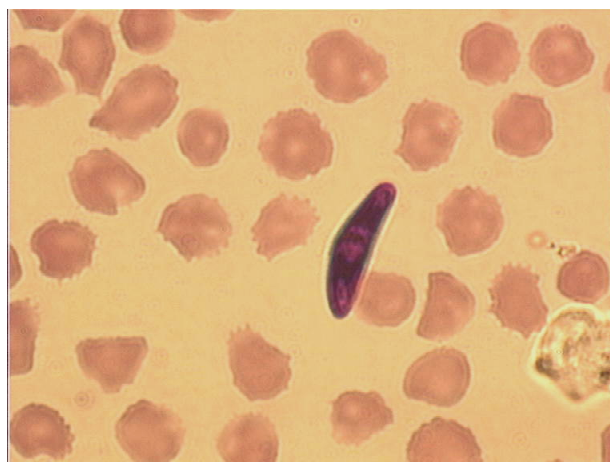


Abb. 51 Blutparasit bei einem Spitzmaulnashorn

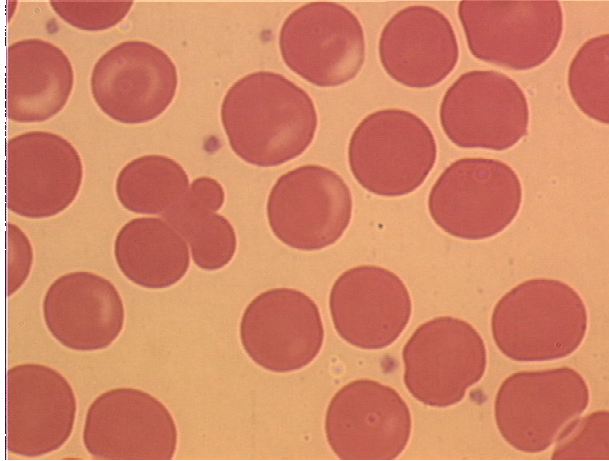
In mehreren Quellen wurde darauf hingewiesen, daß bei Spitzmaulnashörnern ein Befall mit Blutparasiten, speziell Trypanosomen, häufig vorkommt sowohl in freier Wildbahn wie auch in Zoohaltung (KOCK et al. 1999; CLAUSEN 1981).

Auch im Blutaussstrich des Nashornbullens Jasper sind Blutparasiten zu finden.

4.4 Asiatischer Elefant

Die Blutzellen des Asiatischen Elefanten fallen nicht nur durch ihre erstaunliche Größe auf, sondern auch durch spezifische Besonderheiten.

Erythrozyten



Das Bild zeigt Erythrozyten der Elefantenkuh Rhani. Der Blutaussstrich wurde am 15.01.98 angefertigt.

In der linken Hälfte des Bildes liegen zwei Zellen übereinander und schnüren sich dabei ein. Diese Einschnürung wird durch die Plastizität der roten Blutzellen ermöglicht. Außerdem sind noch einige Blutplättchen zu sehen.

Abb. 52 Erythrozyten des Elefanten

Blutplättchen

Dieser Blutaussstrich mit der laufenden Nummer 1679 wurde am 22.04.98 von der

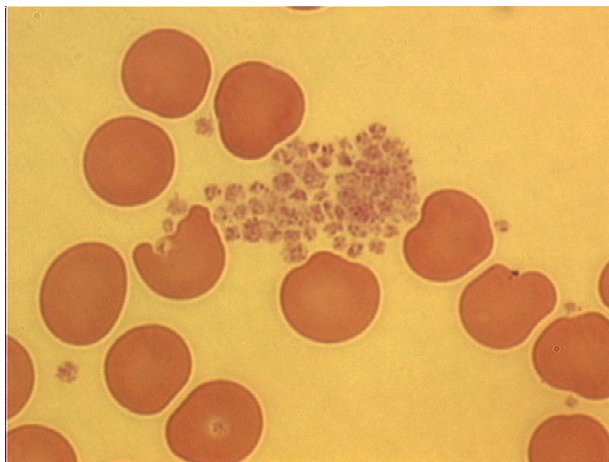


Abb. 53 Blutplättchen des Elefanten

Elefantenkuh Rhani genommen. Sie war aufgrund einer chronischen Nagelbettentzündung zur Behandlung vorgestellt. Die Thrombozyten lagern sich gerne zu Inseln zusammen, worin ihre Funktion der Blutstillung begründet liegt. Dies lässt sich in der Praxis meist nicht vermeiden. Die Erythrozyten werden wegen

ihrer Plastizität an manchen Stellen eingedrückt. Undeutlich grenzen sich die α -

und δ -Granula ab. Die Blutplättchen enthalten 100 bis 180 nm große α -Granula, die in der gesamten Zelle verteilt sind. Diese Beschreibung trifft für nicht aktive Plättchen zu. Sofort nach der Verbindung mit einem Agonisten verändern die Plättchen ihre Gestalt und schwellen an. Kleine Pseudopodien werden gebildet. Es findet eine wahllose Verteilung von Granula in nicht geschwollene Bereiche der Zelle statt. Die Blutplättchen bleiben einzeln, obwohl sie dichter zusammenrücken als im nicht aktiven Zustand. Beim Erreichen der maximalen

Aggregation erscheinen zwei verschiedene Blättchentypen. Die einen haben ihre Granula verloren, während die anderen sowohl ihre Gestalt als auch ihrer Granula behalten haben, nur dichter zusammengerückt sind.

Monozyten

In diesem Bild sieht man links oben einen Monozyten und rechts unten einen „kleinen

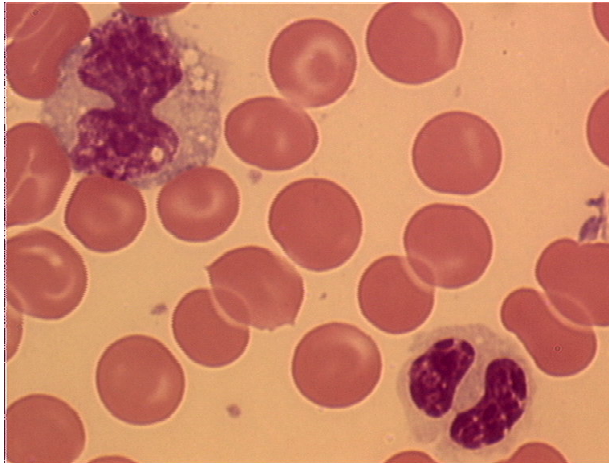


Abb. 54 Monozyten des Elefanten

Monozyten“. Der Kern dieser Zelle ist zweigeteilt, wobei eine schmale Brücke die beiden Teile noch miteinander verbindet. Der Monozyt weist ein stark aufgelockertes Kernchromatin auf, und sein Zytoplasma ist reich an Vakuolen, was auf eine Aktivierung dieser Zelle hindeutet. Das Zytoplasma ist typisch für Monozyten grau

schattiert. Dies ist hinsichtlich der Unterscheidung mit anderen Zellarten sehr

hilfreich. Das Bild von einem Präparat aus der Sammlung des Leipziger Zoologischen Gartens mit der Nummer 1605; stammt von dem Blut der Elefantenkuh Rhani vom 15.01.98.

Heterophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten des Elefanten werden zu den Heterophilen gerechnet, weil sie rötliche zytoplasmatische Granula mit Peroxidaseaktivität haben (TELL et al. 1999).

Bei der Untersuchung der heterophilen Granulozyten der Asiatischen Elefanten fallen die deutliche und häufige Kernsegmentierung und die kleine basophile Granulierung des Zytoplasmas auf. Die heterophilen Granulozyten sind in ihrer Größe ebenso wie die anderen



Abb. 55 Heterophilen des Elefanten

Blutzellen des Elefanten herausragend im Vergleich zu anderen Säugetieren. Ihr Zytoplasma enthält viele neutrophile Granula und einige Vakuolen. Beim Kategorisieren und Analysieren der Zellen ist es entscheidend, um eine Verwechslung mit Basophilen zu verhindern, Vergleichszellen zu suchen. Zentral liegt ein

segmentkerniger, heterophiler Granulozyt mit der oben bereits erwähnten feinen Tüpfelung.

Daneben sind zahlreiche Erythrozyten zu sehen, die sich teilweise überlagern. Zudem liegen drei Blutplättchen im Bildausschnitt.

Der Blutaussstrich 1605 wurde von dem Blut der Elefantenkuh Rhani am 15.01.98 angefertigt.

Eosinophile Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten des Elefanten lassen sich sehr gut von den anderen Zellen unterscheiden. Deutlich treten ihre schön abgegrenzten Granula hervor. Häufig wird ein zweisegmentierter Kern beobachtet, wobei die Granula diesen nicht überlagern. Auffällig sind die großen hellen Vakuolen im Zytoplasma, die sehr häufig vorkommen. Bildnummer 56 ist von dem Blutaussstrich 1714 der Elefantenkuh Rhani vom 27.05.1998. Das Tier wurde aufgrund von Zehenproblemen nachbehandelt, mit denen es bereits am 22.04.1998 vorgestellt wurde. Bildnummer 57 stammt von der Erstbehandlung.

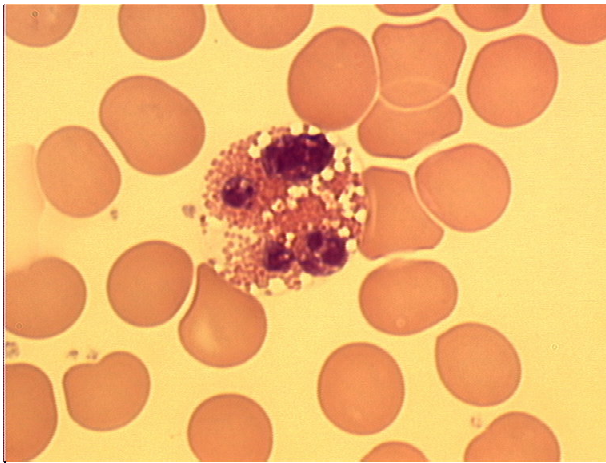


Abb. 56 Eosinophiler des Elefanten

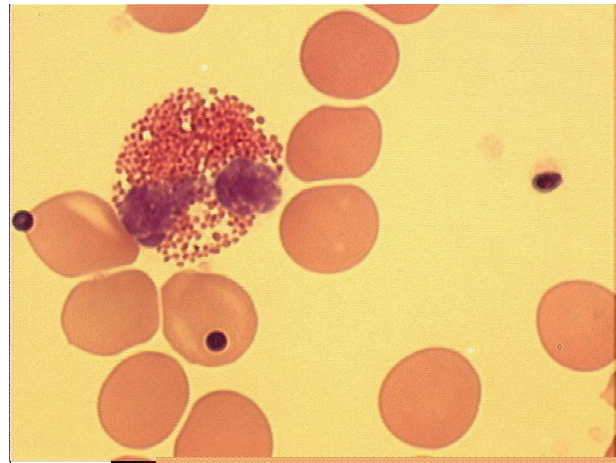


Abb. 57 Eosinophiler des Elefanten

Basophile

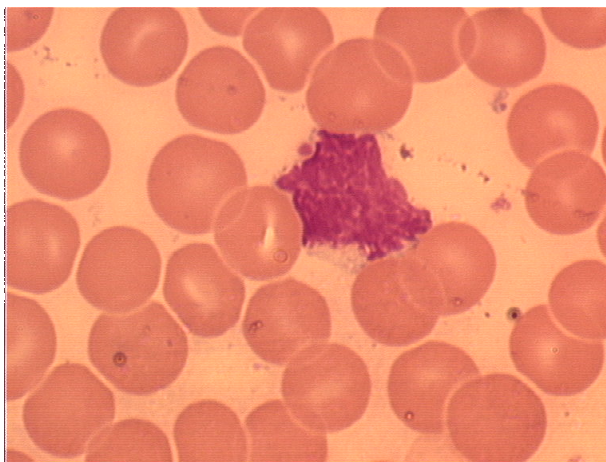
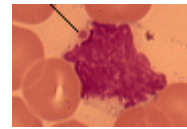


Abb. 58 Basophiler des Elefanten

Die basophilen Granulozyten des Elefanten fallen besonders dadurch auf, daß die Granula den Kern gänzlich überlagern. Sie ordnen sich dabei streng zum Kern hin an, so daß häufig ein Zytoplasmasaum entsteht, der frei von basophilen Granula ist. Im Zytoplasmasaum sind neutrophile Granula enthalten, die sich nicht nach Giemsa anfärben lassen. Sie sind im Bild als Schatten unterhalb der basophilen Granulakonglomeration zu sehen.

Links der basophilen Insel ist ein sogenanntes Einschlusskörperchen zu sehen. Dabei handelt es sich um ein Döhlekörperchen, welches vor allem bei neutrophilen Granulozyten beschrieben ist. Es handelt sich hierbei um ovale, 1-3 μm große basophile, blasenartige Gebilde im Zytoplasma der neutrophilen Granulozyten. Sie kommen bei schweren Infekten (Mensch Streptokokkenseptikämie u. May-Hegglin-Anomalie) vor. Die Ursache ist unbekannt, eventuell Reifungsstörung des Zellplasmas (PSCHYREMBEL 1996).



Lymphozyten

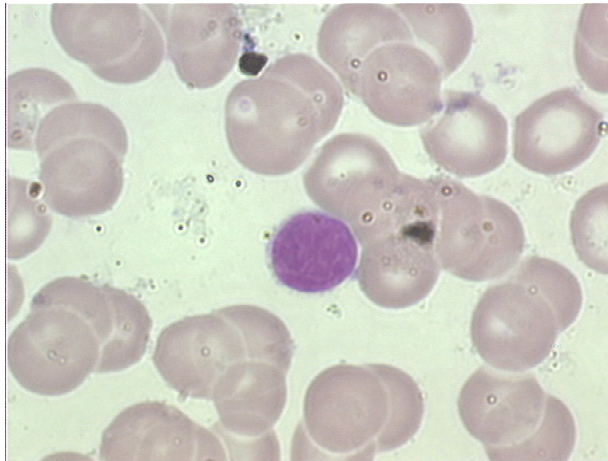


Abb. 59 Lymphozyten des Elefanten

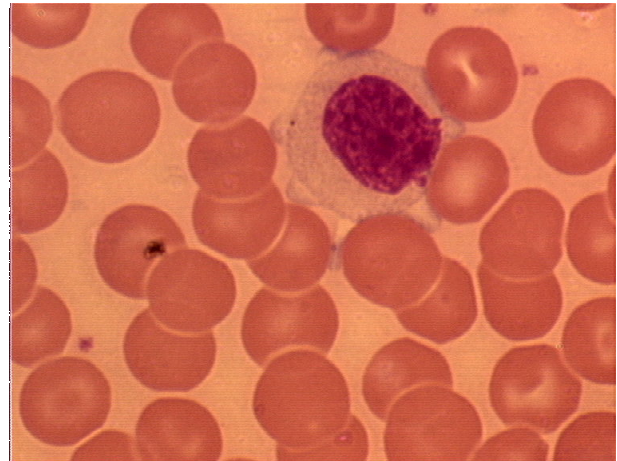


Abb. 60 Lymphozyt des Elefanten

Bildnummer 59 wurde vom Präparatnummer 1487 vom 11.07.1997 angefertigt. Es weist einen Blaustich auf, doch zeigt es einen naiven Lymphozyten sehr deutlich und klar abgegrenzt. Die Nukleoli im Kern sind erkennbar. Der Zytoplasmasaum ist sehr schmal.

Bildnummer 60 stammt vom Blutausschrieb 927 vom 22.09.1993. Das Tier erholte sich zu diesem Zeitpunkt von einer Infektion. Das Bild zeigt eine Effektorzelle mit einzelnen Zellausläufern, die sich zwischen die Erythrozyten schieben. Deutlich ist die Granulation des Zytoplasmas zu sehen. Im Kern sind deutlich zwei Nukleoli zu erkennen.

4.5 Hirscheber

Erythrozyten

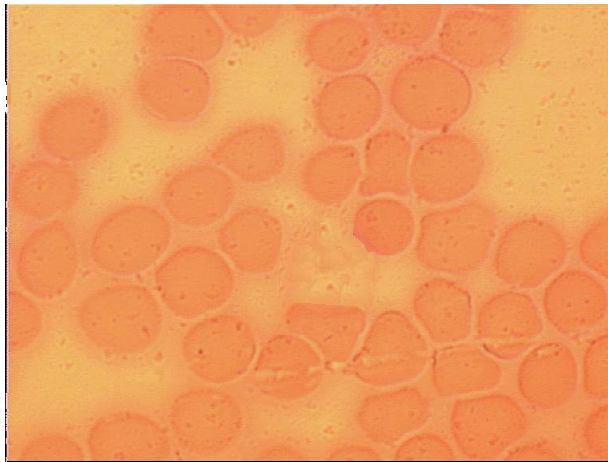
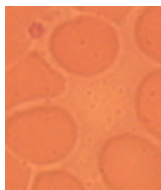


Abb. 61 Erythrozyten des Hirschebers

Die Erythrozyten des Hirschebers erscheinen als typisch bikonkave Zellen. In diesem Bild haben sie eine Anisozytose.

Das Präparat ist stark verschmutzt, was sich unter Praxisbedingungen nicht immer vermeiden lässt. Der Blutaussstrich mit der Nummer 723 stammt von dem weiblichen Hirscheber Ella, sie wurde am 10.09.1992 einer Hufkorrektur unterzogen.

Blutplättchen



Im Bild ist ein einzelnes Blutplättchen eines Hirschebers zu sehen. Diese koagulieren sehr schnell, so daß es schwer ist, einzelne Zellfragmente zu finden.

Abb. 62 Blutplättchen des Hirschebers

Monozyten

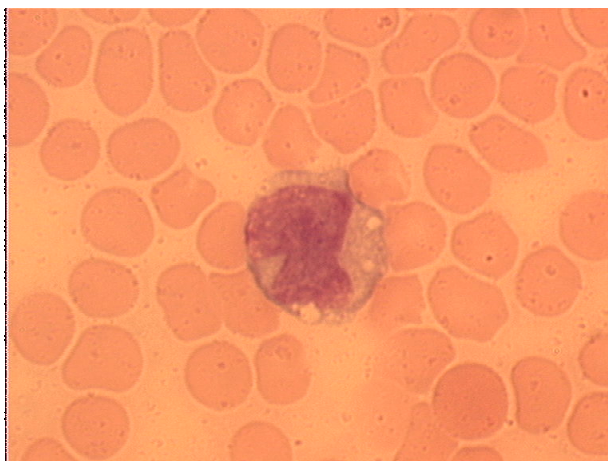


Abb. 63 Monozyt des Hirschebers

Die Monozyten des Hirschebers besitzen ein graues, grobkörniges Zytoplasma. Der Kern ist grobfleckig. Im Zytoplasma befinden sich einzelne Vakuolen.

Neutrophile Granulozyten

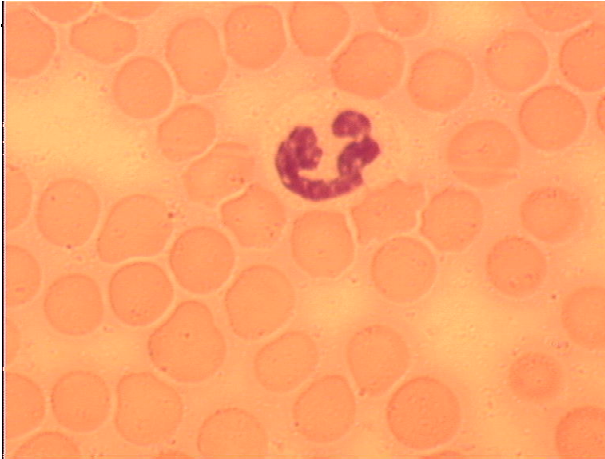


Abb. 64 Neutrophiler des Hirschebers

Wie ein Band liegen die Kerne der neutrophilen Granulozyten im Zytoplasma. Sie sind kaum segmentiert. Neutrophile Granula sind kaum zu erkennen.

Eosinophile Granulozyten

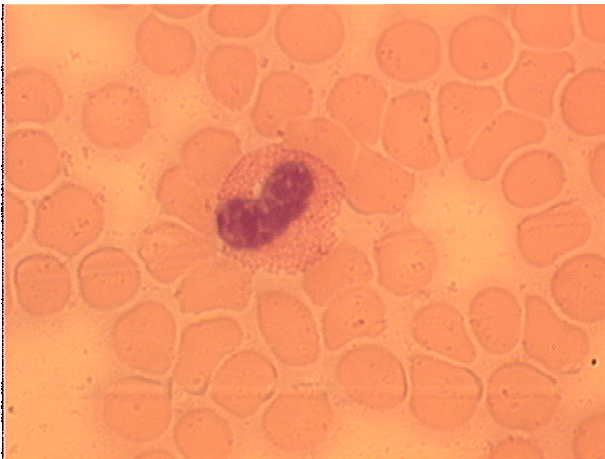


Abb. 65 Eosinophiler des Hirschebers

Der Nukleus der eosinophilen Granulozyten des Hirschebers ist meist hantelförmig (Abb. 65). Er ist locker umgeben von eosinophilen Granula. Diese sind klein und zahlreich, so daß oft nur kleine Stücke des Zytoplasmas frei bleiben.

Basophile Granulozyten

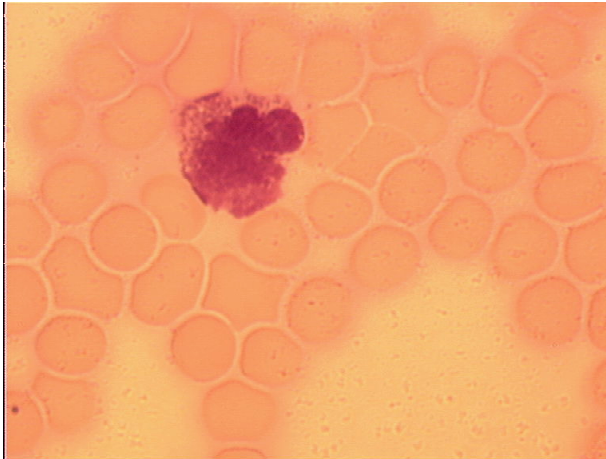


Abb. 66 Basophiler des Hirschebers

Wenige kleine Granula befinden sich im Zytoplasma der basophilen Granulozyten. Beim Hirscheber ist der Kern nicht verdeckt.

Lymphozyten

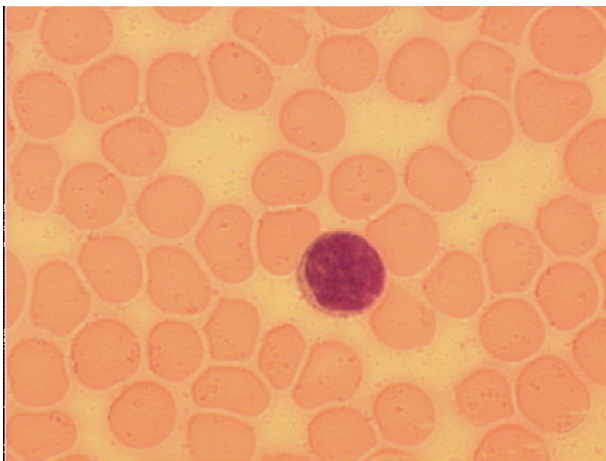


Abb. 67 Lymphozyt des Hirschebers

Die naiven Lymphozyten sind annähernd so groß wie die Erythrozyten. Der Zytoplasmasaum ist schmal und leicht grau-blau gefärbt.

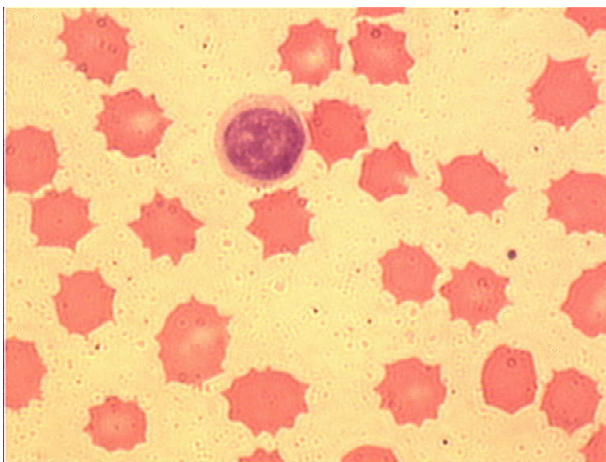


Abb. 68 Lymphozyt des Hirschebers

Auch die Effektorzellen sind nicht viel größer, lediglich der Zytoplasmasaum tritt breiter in Erscheinung und wird heller. Die Blutprobe war am 02.03.1995 vor dem Transport des Tieres in einen anderen Zoo entnommen worden. Hirscheber „Nadja“ litt vermutlich an einer Arthrose der Gelenke der Hinterextremitäten.

4.6 Zwergmuntjak

Erythrozyten

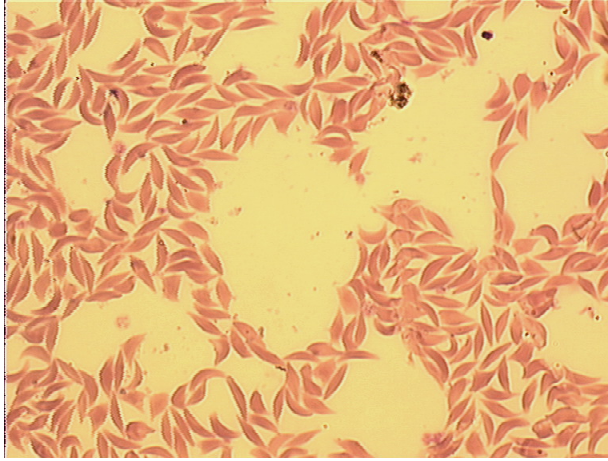


Abb. 69 Erythrozyten des Zwergmuntjaks

Muntjakmännchens und wurde am 01.07.1997 angefertigt.

Der Zwergmuntjak gehört zu den Säugetieren mit einer reversiblen, nicht pathologischen Neigung zu in-vitro Sichel-Zellbildung (HAWKEY u. DENNETT 1990). Auf diesem Bild sieht man die oben beschriebenen Sichelzellen. Die Aufnahme wurde mit einer 630fachen Vergrößerung gemacht. Die Erythrozyten sind im Vergleich zu anderen Säugetieren klein. Das Präparat mit der Nummer 1481 stammt von dem Blut eines

Blutplättchen

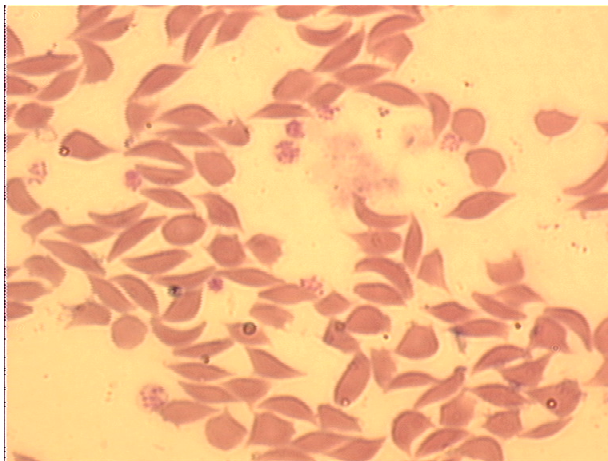


Abb. 70 Blutplättchen des Zwergmuntjaks

Die Blutplättchen des Muntjaks besitzen deutlich sichtbare, einzeln liegende Granula. Das Präparat mit der Nummer 1480 wurde am 01.07.1997 von dem Blut eines männlichen Muntjaks angefertigt.

Monozyten

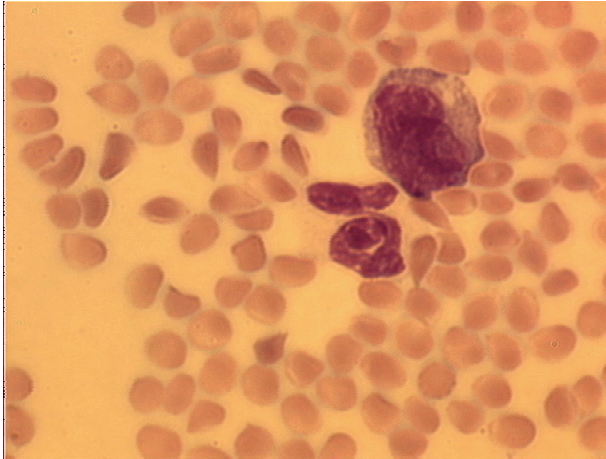


Abb. 71 Monozyt des Zwergmuntjaks

Die Monozyten des Muntjaks fallen durch ihr unruhiges graues Zytoplasma auf. In diesem Bild sind mehrere Vakuolen eingeschlossen. Der Kern besitzt mehrere Kernkörperchen. Neben dem Monozyten ist ein neutrophiler Granulozyt zu sehen. Das weibliche Muntjak KN07 wurde am 25.03.1999 abgegeben. Es war klinisch gesund.

Neutrophile Granulozyten

Der Kern der neutrophilen Granulozyten des Muntjaks ist langgestreckt und erscheint häufig zweigeteilt. Die beiden Stücke sind nur noch über eine schmale Brücke miteinander verbunden. Deutlich sind in diesem Bild zwei Kernkörperchen zu erkennen. Das Zytoplasma ist leicht getüpfelt. Links oben liegt ein Blutplättchen am Zytoplasmasaum an.

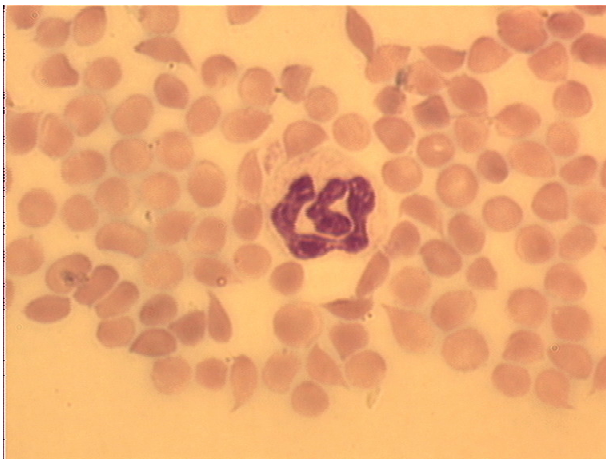


Abb. 72 Neutrophiler des Zwergmuntjaks

Eosinophile Granulozyten

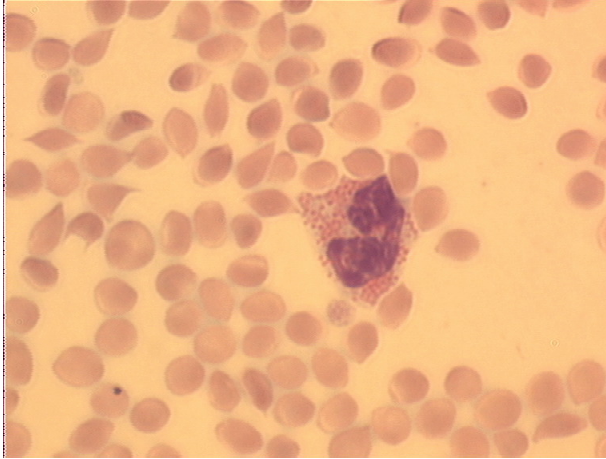


Abb. 73 Eosinophiler des Zwergmuntjaks

Die Kerne der eosinophilen Granulozyten erscheinen nicht so fein strukturiert wie die der Neutrophilen (Abb. 73). Das graue Zytoplasma ist nicht vollständig mit Granula ausgefüllt. Wie auch schon bei den Blutplättchen liegen die Granula einzeln nebeneinander. Unten liegt der Zelle ein Blutplättchen an.

Basophile Granulozyten

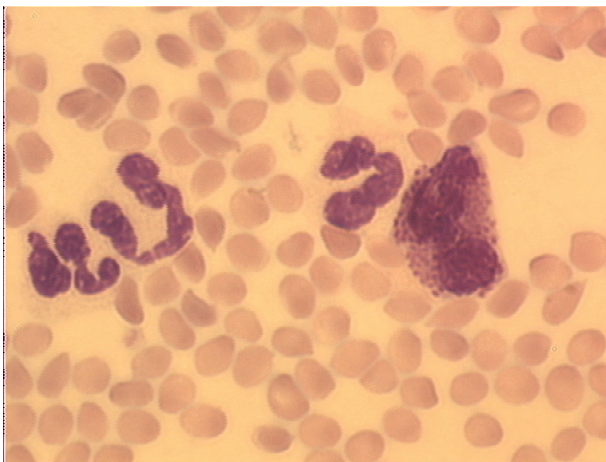


Abb. 74 Basophiler des Zwergmuntjaks

Auch bei den basophilen Granulozyten lassen sich die einzelnen Granula gut voneinander abgrenzen (Abb. 74). Diese überlagern den Kern nicht, so daß dieser gut sichtbar ist. Der Nukleus ist groß und unförmig.

Lymphozyten

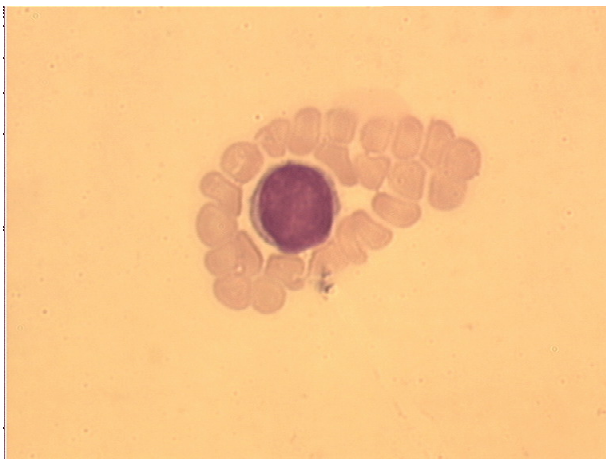


Abb. 75 Lymphozyt des Zwergmuntjaks

Im Vergleich zu den kleinen Erythrozyten sind die naiven Lymphozyten relativ groß. Um den runden Kern verläuft ein schmaler Zytoplasmasaum.

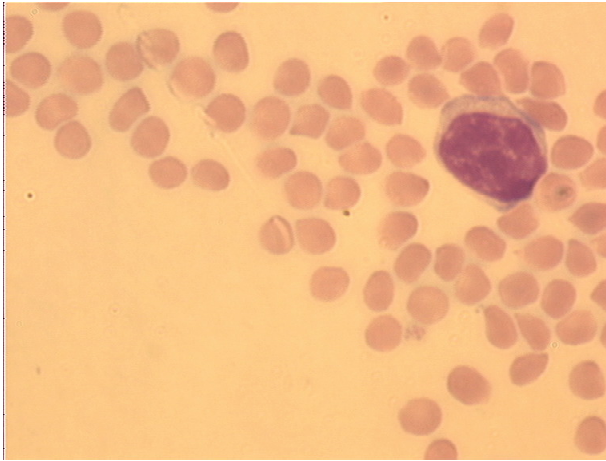


Abb. 76 Lymphozyt des Zwergmuntjaks

In dem Kern dieser Effektorzelle können fünf Kernkörperchen voneinander abgegrenzt werden. Der Zytoplasmasaum ist breiter und heller als bei der Zelle in Abb. 75 oben.

Im kleinen Bild sind die Nukleoli nachgezeichnet.



4.7 Moschustier

Erythrozyten

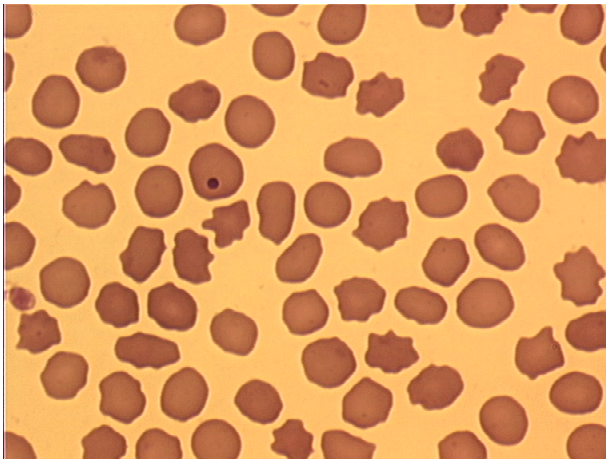
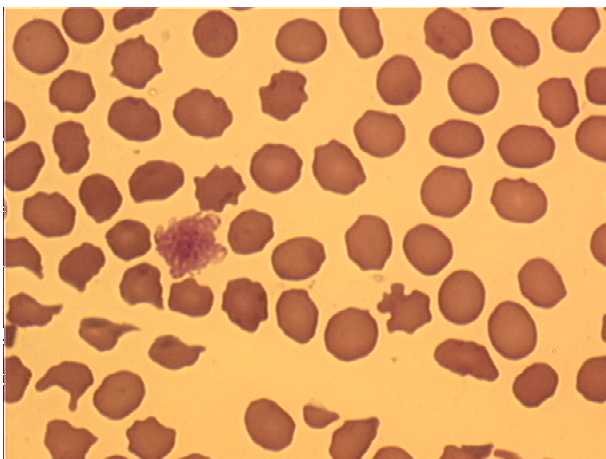


Abb. 77 Erythrozyten des Moschustiers

Dies sind die Erythrozyten eines weiblichen Moschustiers, es wurde am 15.05.1997 unter medikamentöser Immobilisierung in ein anderes Gehege umgesetzt. Die Blutzellen zeigen Anisozytose und Poikilozytose. In einem Erythrozyten ist ein Einschlusskörperchen zu sehen. Diese Kernreste werden nach ihrem Entdecker

Jolly-Körperchen benannt.

Blutplättchen



In diesem Bild (Abb. 78) ist das Blutplättchen eines Moschustiers zu sehen. Die Granula der Thrombozyten des Moschustiers sind nicht auffällig gefärbt. An den Rändern sind deutlich Pseudopodien ausgebildet.

Abb. 78 Blutplättchen des Moschustiers

Monozyten

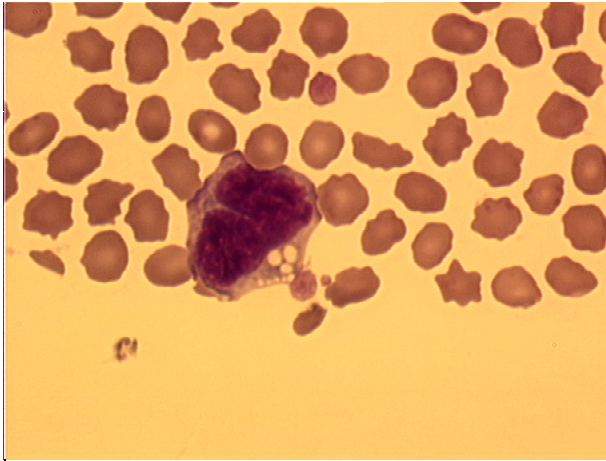


Abb. 79 Monozyt des Moschustiers

Die Monozyten des Moschustiers haben im Vergleich zum Zytoplasma einen großen Kern. Dieser beinhaltet deutlich mehrere Nukleoli. Die Aufnahme ist überfärbt, daher ist das Zytoplasma leicht lila, anstatt grau wie es sonst bei den Monozyten zu erwarten ist. Rechts unten hat sich ein Blutplättchen an den Monozyten angelagert.

Neutrophile Granulozyten



Abb. 80 Neutrophiler des Moschustiers

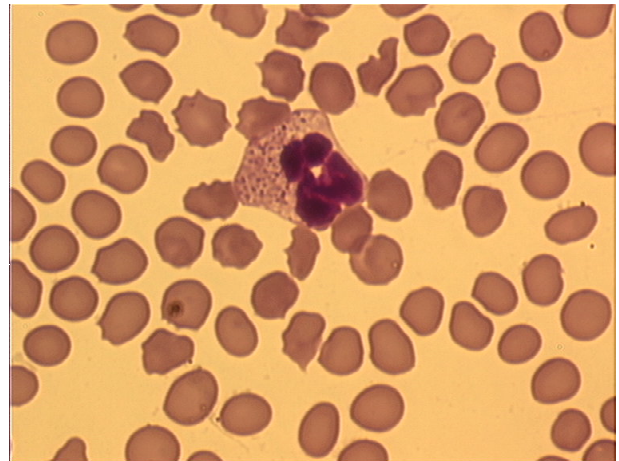


Abb. 81 Neutrophiler des Moschustiers

Die neutrophilen Granula der neutrophilen Granulozyten des Moschustiers treten deutlich hervor. Bei starker Färbung (Abb. 81) kann von einer basophilen Tüpfelung des Zytoplasmas gesprochen werden. Der Kern dieser Zellen ist nicht stark segmentiert. Das linke Bild stammt von Präparatnummer 1441 und das rechte Bild von dem Präparat mit der Nummer 1810. Dieser Ausstrich wurde am 17.11.1998 von dem Moschustierbock KN20 gemacht. Das Tier wurde medikamentös immobilisiert und umgesetzt.

Eosinophile Granulozyten

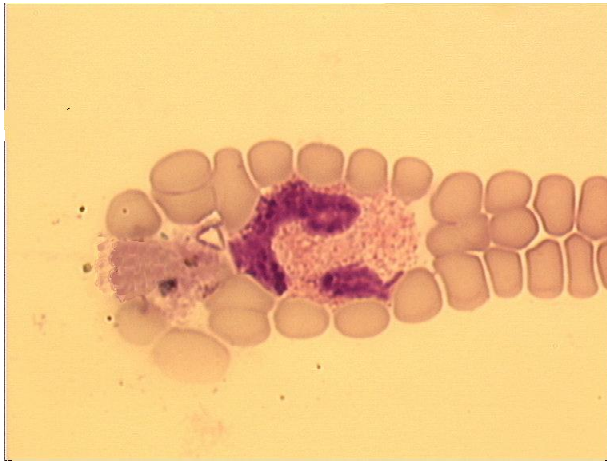


Abb. 82 Eosinophiler des Moschustiers

Basophile Granulozyten

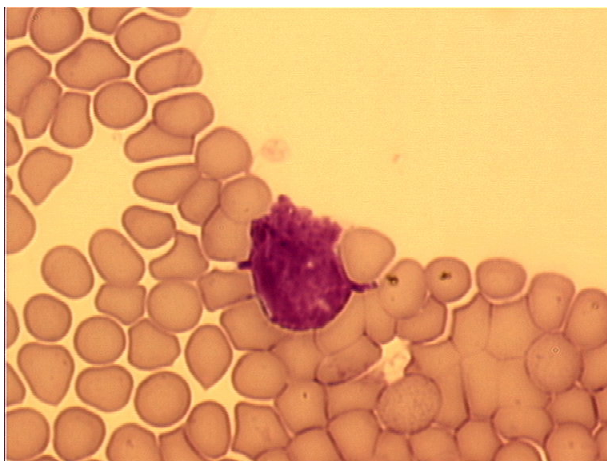


Abb. 83 Basophiler des Moschustiers

Lymphozyten

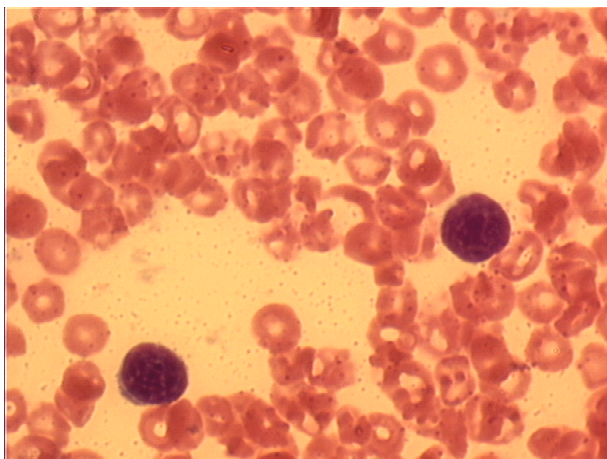


Abb. 84 Lymphozyten des Moschustiers

Die Granula dieser Zellen sind sehr klein und unscheinbar. Dagegen erscheint der Kern manchmal granuliert. Er ist wenig segmentiert.

Die großen Granula der basophilen Granulozyten des Moschustiers füllen die Zelle vollständig aus. Der Kern lässt sich nur schwer erkennen.

In diesem Bild wurde der Kern des basophilen



Granulozyten
nachgezeichnet.

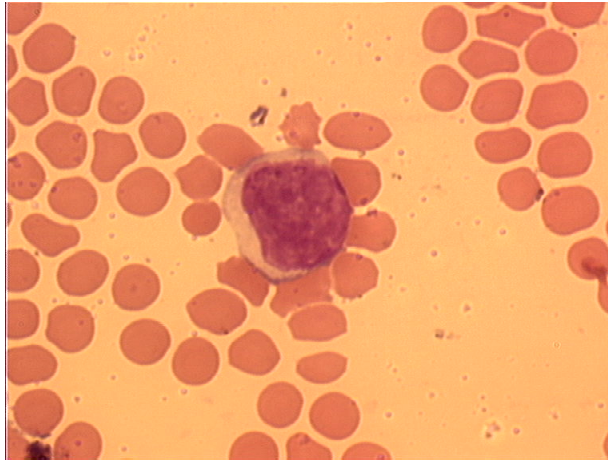


Abb. 85 Lymphozyt des Moschustiers

Im Kern dieser Effektorzelle sind mehrere Nukleoli zu erkennen. Die Effektorzellen erscheinen sehr groß im Vergleich zu den kleinen Erythrozyten. Anhand von Zytoplasmastruktur und -färbung lassen sich diese Zellen leicht von den Monozyten unterscheiden.

4.8 Burma-Leierhirsch

Erythrozyten

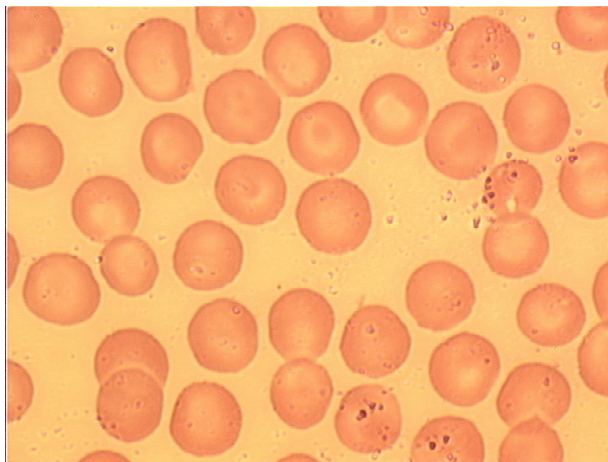


Abb. 86 Erythrozyten des Burma-Leierhirschs

Die Erythrozyten dieses Leierhirschbockes zeigen zum Teil Targetzellform, andere Schüsselform. Die roten Blutzellen des Leierhirsches neigen nach HAWKEY u. DENNETT (1990) zur Geldrollenbildung. Blutausschrieb 1122 wurde am 16.03.1995 beim Umstallen angefertigt.

Blutplättchen

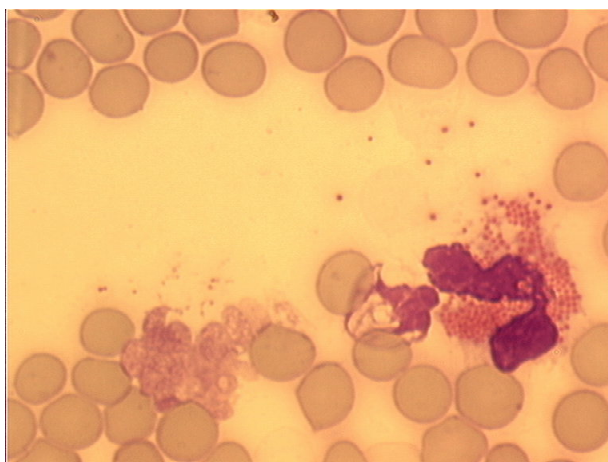
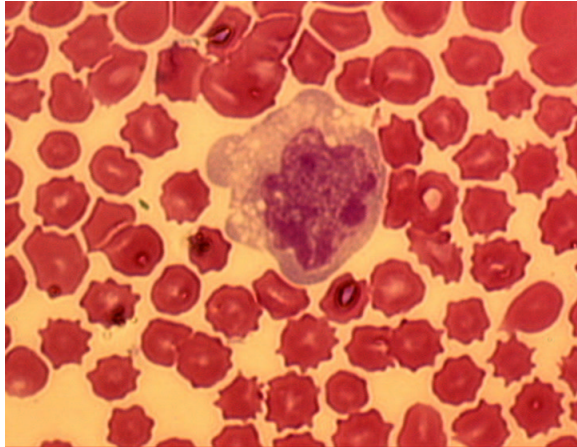


Abb. 87 Blutplättchen des Burma-Leierhirschs

Die Blutplättchen des Leierhirsches haben nur schwach gefärbte Granula. Sie koagulieren relativ schnell, so daß man nur einzelne Thrombozyten in optimal gelungenen Blutausschrieben findet. Pn 1449 wurde am 28.05.1997 von dem Blut der Leierhirschkuh Bärbel hergestellt. Rechts ist ein zerstörter eosinophiler Granulozyt zu sehen.

Monozyt



Stechapfelform und Artefakte.

Diese Aufnahme eines Monozyten stammt aus dem Ausstrich 1873, vom 14.04.1999. Der Leierhirschbock befand sich im Schockzustand. Der Nukleus beinhaltet mehrere Nukleoli. Sein Chromatin ist aufgelockert. Das Zytoplasma ist für Monozyten typisch graublau gefärbt. Es enthält mehrere Vakuolen. Die Erythrozyten zeigen

Abb. 88 Monozyt des Burma-Leierhirschs

Neutrophile Granulozyten

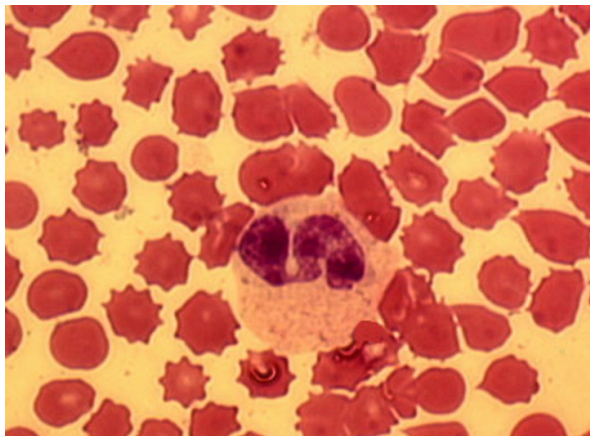


Abb. 89 Neutrophiler des Burma-Leierhirschs

Dieses Bild (Abb. 89) zeigt einen neutrophilen Granulozyten. Der Kern ist bandförmig und an einer Stelle eingeschnürt. Diese zweifach segmentierten, mit ruhigen Rändern verlaufenden Kerne sind typisch für die Granulozyten des Leierhirsches.

Eosinophile Granulozyten

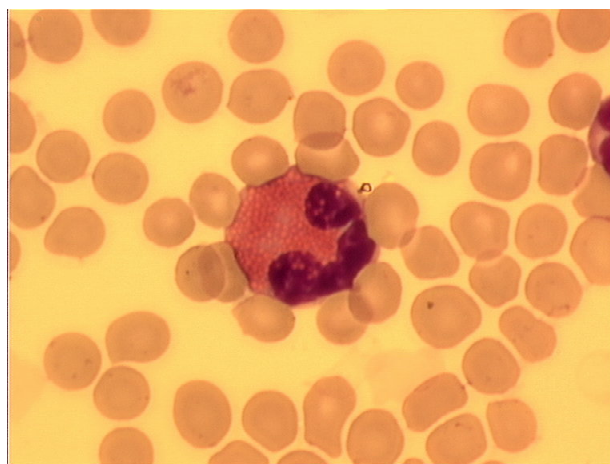


Abb. 90 Eosinophiler des Burma-Leierhirschs

Auch hier ist der Nukleus nur einfach eingeschnürt. Deutlich treten mehrere Nukleoli hervor. Die Granula sind sehr groß und füllen das Zytoplasma ganz aus, ohne den Kern zu verdecken. Mehrere Erythrozyten lagern sich an und verformen dabei die Zelle.

Basophile Granulozyten

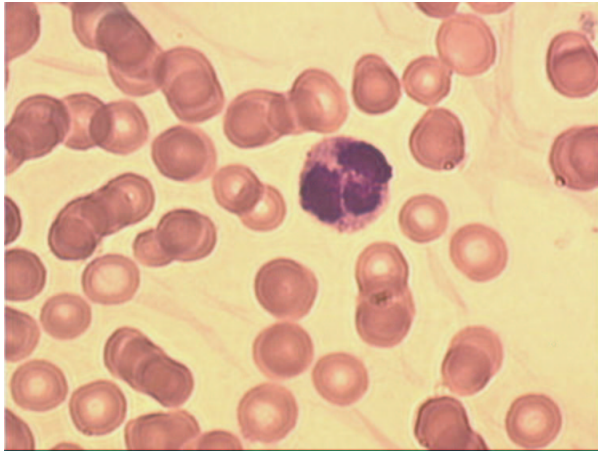


Abb. 91 Basophiler des Burma-Leierhirschs

Diese Aufnahme zeigt einen basophilen Granulozyten der Leierhirschkuh Bärbel vom 28.05.1997. Die Basophilen haben meist nicht so wenige Granula wie in diesem Bild (Abb. 91). Die Affinität zum Zellkern ist jedoch immer vorhanden, so daß die basophilen Granula den Nukleus nahezu verdecken. Die Erythrozyten bilden sogenannte Geldrollen.

Lymphozyten

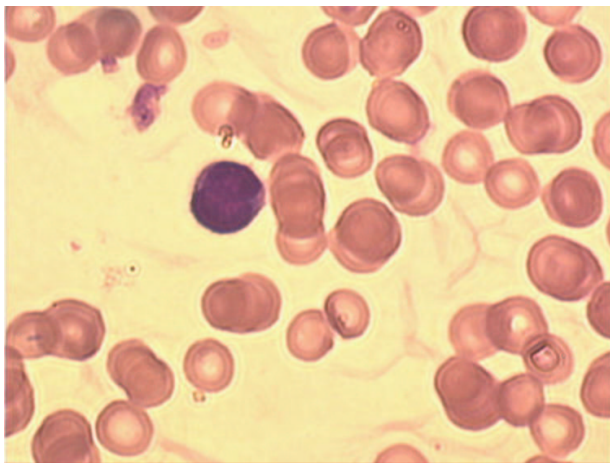


Abb. 92 Lymphozyt des Burma-Leierhirschs

In diesem Bild (Abb. 92) ist ein naiver Lymphozyt eines Leierhirsches zu sehen. Sein optisch dichter Kern ist leicht eingeschnürt. Der schmale Zytoplasmasaum ist sehr dunkel. Beide Charakteristika sind für diese Tierart typisch.

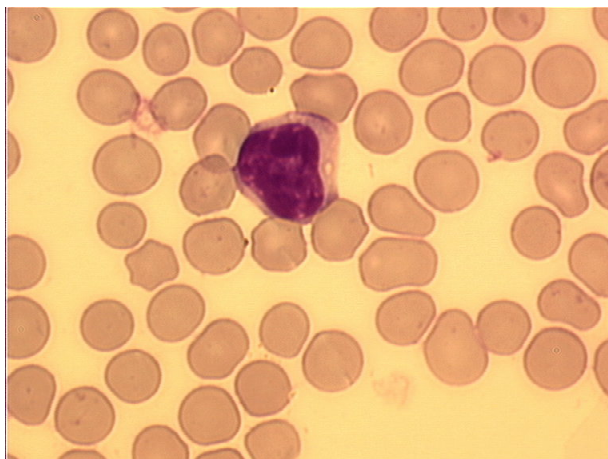


Abb. 93 Lymphozyt des Burma-Leierhirschs

Die Effektorzellen des Leierhirsches besitzen im Allgemeinen ein gut anfärbbares Zytoplasma (Abb. 93). Das Kernchromatin ist aufgelockert und besitzt mehrere Nukleoli.

4.9 Kameliden

Untersucht wurden folgende Tieruntergruppen: Trampeltier, Alpaka und Guanako.

Erythrozyten

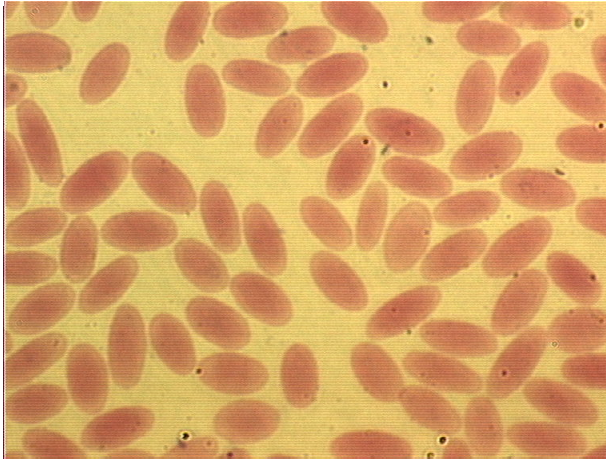


Abb. 94 Erythrozyten des Trampeltiers

Bildnummer 94 zeigt die Erythrozyten der Trampeltierstute Erdmute vom 12.06.1996; das Tier war wegen einer Bursitis in tierärztlicher Behandlung.

Die Erythrozyten des Trampeltiers lassen sich schlecht anfärben und die Ränder stellen sich unscharf dar (HAWKEY u. DENNETT 1990).

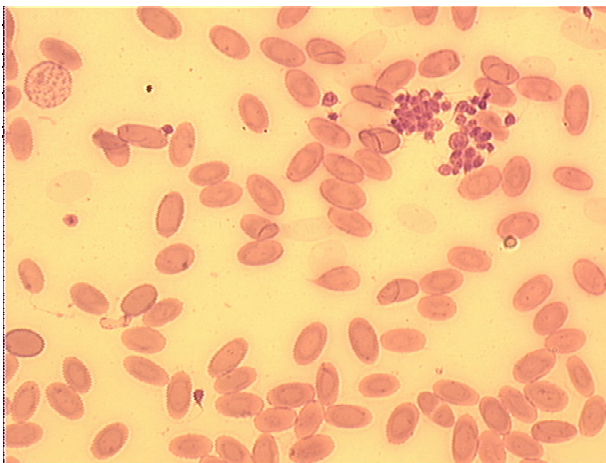


Abb. 95 Erythrozyten des Alpakas

Der Blutausstrich 1428 wurde von dem Blut der Alpakastute Alice am 10.04.1997 hergestellt; das Tier hatte eine chronische Chlamydiose.

Links oben sieht man einen Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung. Die basophile Punktierung ist das Zeichen einer gesteigerten, aber gestörten Regeneration.

Besonders häufig sieht man sie bei der Bleivergiftung. Normalerweise können 0-4

basophil punktierte auf 10000 Erythrozyten gefunden werden (LÖFFLER u. RASTETTER 1999). Im rechten oberen Quadranten ist eine Ansammlung von Blutplättchen zu sehen. Manche Erythrozyten enthalten sogenannte Cabot-Ringe. Dabei handelt es sich um Reste von Spindelfasern. Sie werden bei gestörter Regeneration gefunden (LÖFFLER u. RASTETTER 1999). Diese Aufnahme wurde mit einem 63 Ölimmersionsobjektiv erstellt.

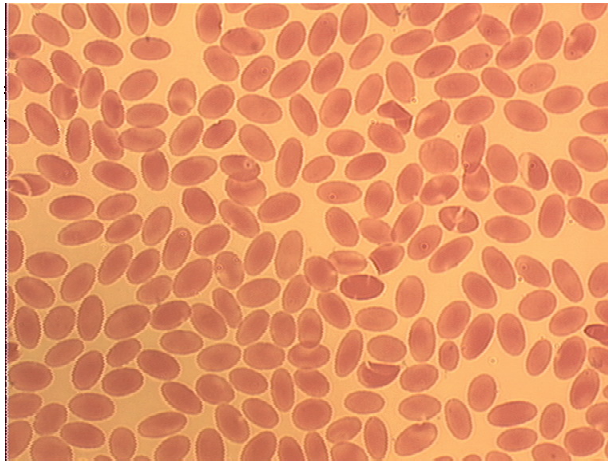


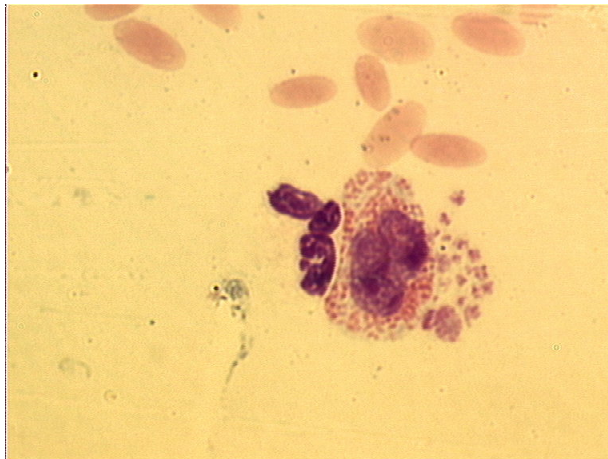
Abb. 96 Erythrozyten des Guanakos

Bildnummer 96 stammt von der Guanakostute Argentina vom 16.10.1996.

Grund der medikamentösen Immobilisation war eine tierärztliche Untersuchung wegen Lahmheit. Es wurde eine Quetschung am Oberschenkel als Ursache diagnostiziert.

Diese Aufnahme wurde mit einem 63 Ölimmersionsobjektiv gemacht.

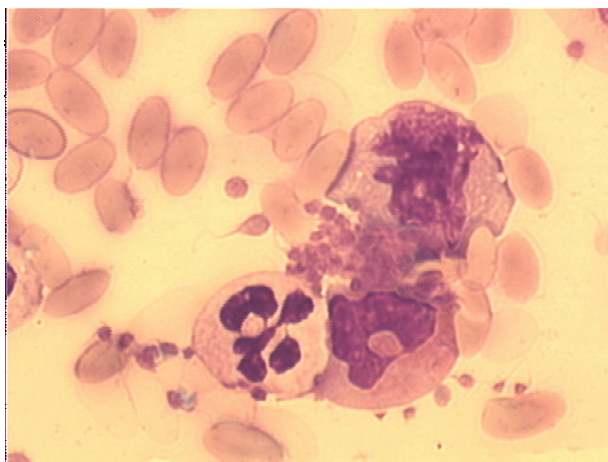
Blutplättchen



Die Blutplättchen der Kameliden sind denen der anderen Säugetiere ähnlich. Ihre Granula sind nicht gut anfärbbar.

Ein neutrophiler, ein eosinophiler Granulozyt sowie eine Reihe von unterschiedlich großen Blutplättchen sind in diesem Ausschnitt (Abb. 97) abgebildet.
Trampeltier

Abb. 97 Blutplättchen des Trampeltiers



Neben einem Monozyten, sind auf diesem Bild je ein eosinophiler und ein neutrophiler Granulozyt zu sehen. Daneben sind Blutplättchen zusammengelagert, von denen einige Pseudopodien ausgebildet haben.
Alpaka

Abb. 98 Blutplättchen des Alpakas

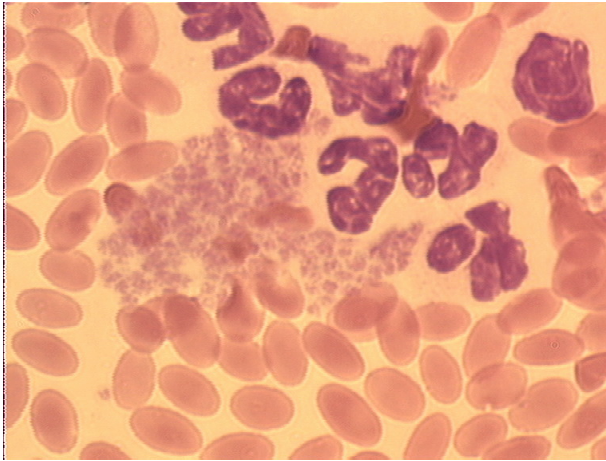


Abb. 99 Blutplättchen des Guanakos

Hier haben sich die Blutplättchen ihrer Funktion entsprechend zusammengelagert.
Guanako

Monozyten

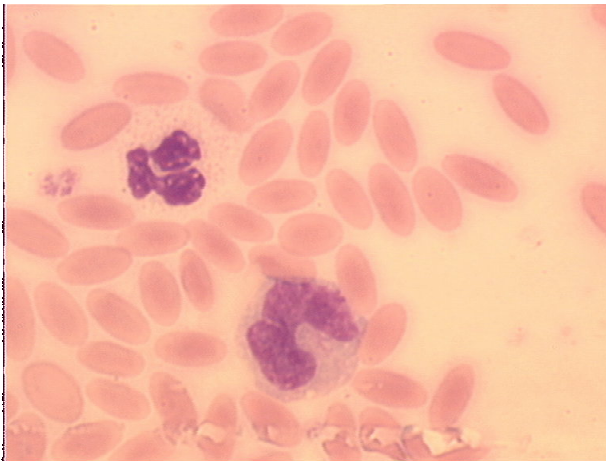


Abb. 100 Monozyt des Trampeltiers

In dieser Aufnahme sind ein neutrophiler Granulozyt und ein Monozyt zu sehen. Bei manchen Trampeltieren treten neutrophile Granulozyten mit kompakten, zweisegmentierten oder unsegmentierten Kernen auf (HAWKEY u. DENNETT 1990).

Trampeltier

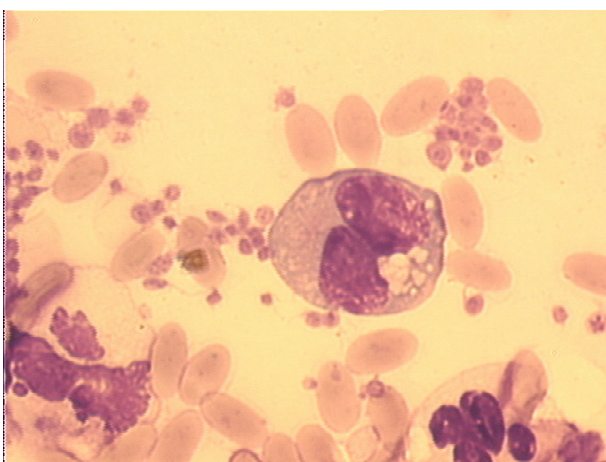


Abb. 101 Monozyt des Alpakas

Bildnummer 101 des Alpaka Alice vom 17.08.1995.

Der Monozyt in der Bildmitte zeigt deutlich eine granulierte Graufärbung im Zytoplasma. Dies ist ein Unterscheidungsmerkmal zum neutrophilen Granulozyten links unten.

Im rechten unteren Quadranten befinden sich größere Vakuolen. Das Kernchromatin ist aufgelockert. Neben einigen Erythrozyten

befinden sich noch eine Anzahl Blutplättchen im Bildausschnitt.

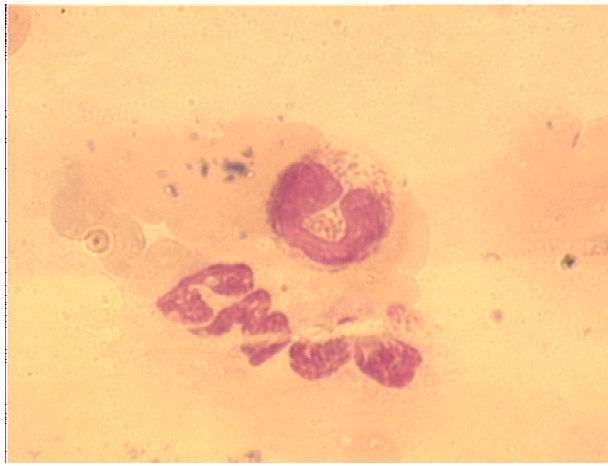


Abb. 102 Monozyt des Guanakos

Dieser Monozyt eines Guanakos hat zahlreiche Bakterien phagozytiert.

Das Foto (Abb. 102) stammt von dem Ausstrich mit der laufenden Nummer 801 vom 16.12.1992.

Neutrophile Granulozyten

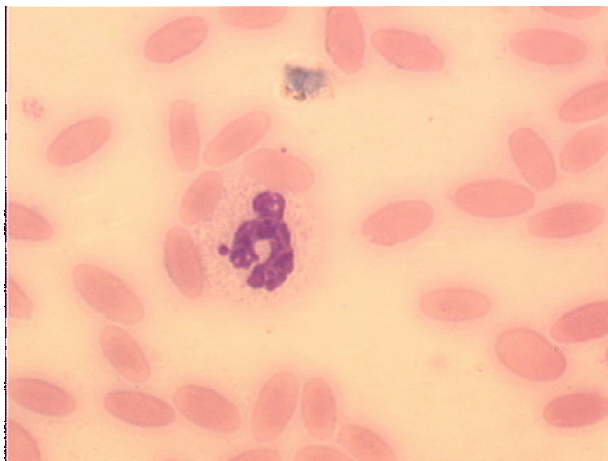


Abb. 103 Neutrophiler des Trampeltiers

Dieser neutrophile Granulozyt der Trampeltierstute Erdmute zeigt auf der linken Seite einen geschlechtsspezifischen Trommelschlegel. Diesen Kernanhang besitzen nur weibliche Säugetiere.

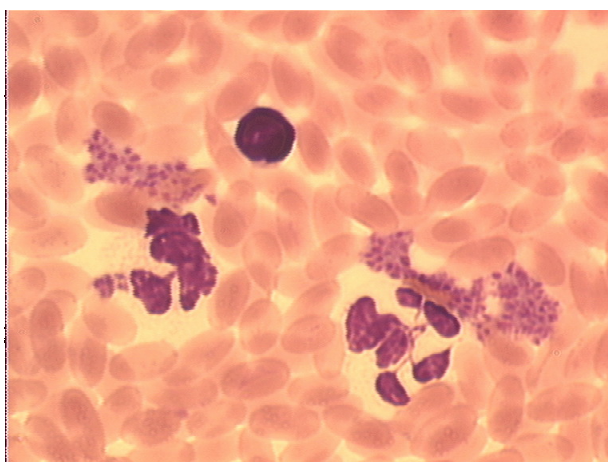


Abb. 104 Neutrophile des Alpakas

In Bildnummer 104 sind neben zahlreichen Erythrozyten und Blutplättchen mehrere Neutrophile zu sehen. Der in dieser Aufnahme rechts liegende Neutrophile ist stark übersegmentiert. Die einzelnen Kernstücke sind nur noch über dünne „Chromatin-Schnüre“ miteinander verbunden. Links im Bild können zwei sich überlagernde neutrophile Granulozyten vermutet werden. Ein naiver Lymphozyt ist in der Bildmitte zu sehen. Alpaka

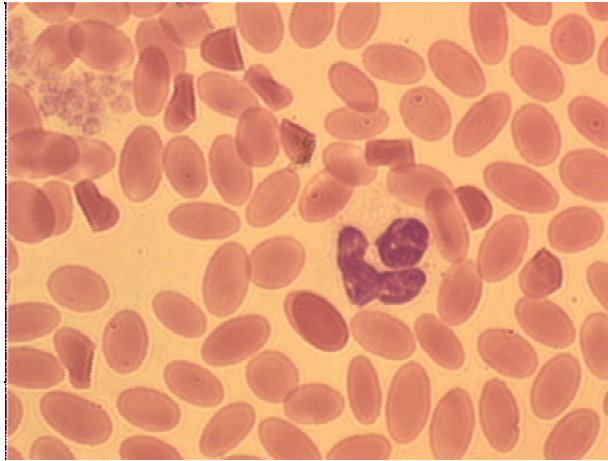


Abb. 105 Neutrophiler des Guanakos

Ein neutrophiler Granulozyt eines Guanakos. Der Kern ist kompakt. Eventuell könnte es sich um eine ältere Zelle mit Pelger-Huët-Phänomen handeln. Neutrophile mit diesen zwei- oder unsegmentierten Kernen sind bei einigen, aber nicht bei allen Trampeltieren zu finden (HAWKEY u. DENNETT 1990).

Eosinophile Granulozyten

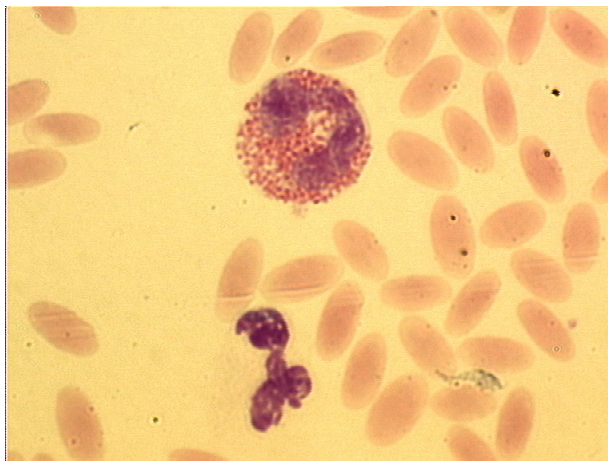


Abb. 106 Eosinophiler des Trampeltiers

Sie sind ca. 8,6 µm groß und besitzen meist einen zweigeteilten Nukleus.

Die Granula der eosinophilen Granulozyten des Trampeltieres lassen sich sehr gut anfärben. Ihre Färbung erscheint manchmal blutrot im Ausstrich. Sie sind klein und füllen das Zytoplasma nicht vollständig aus.

Unten ist ein neutrophiler Granulozyt zu sehen, dessen Zytoplasma sich fast nicht darstellt. Trampeltier

In dieser Aufnahme (Abb. 107) sind drei eosinophile Granulozyten und ein Monozyt neben

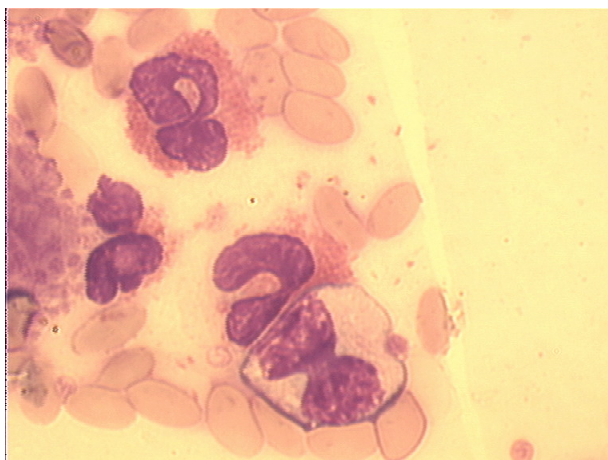


Abb. 107 Eosinophile des Alpakas

zahlreichen Erythrozyten und einer Blutplättcheninsel zu sehen. Bei den Eosinophilen füllen die Granula das Zytoplasma ganz aus. Die Granula sind groß, lassen sich aber nicht immer so deutlich darstellen wie in diesem Bild, da sie oft nur schwach angefärbt sind. Alpaka

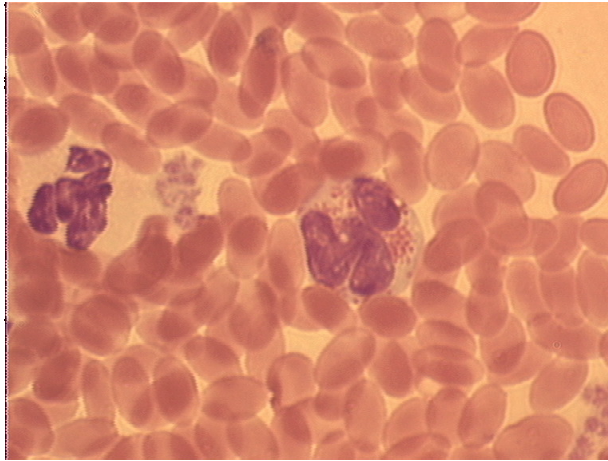


Abb. 108 Eosinophiler des Guanakos

Auch das Guanako hat wenige eosinophile Granula in den Granulozyten; das Zytoplasma ist leicht grau gefärbt, der Kern ist wenig und schwach segmentiert. Das Kernchromatin ist aufgelockert.

Auf der linken Seite des Ausschnittes ist ein neutrophiler Granulozyt zu sehen, daneben liegen mehrere Blutplättchen.

Basophile Granulozyten

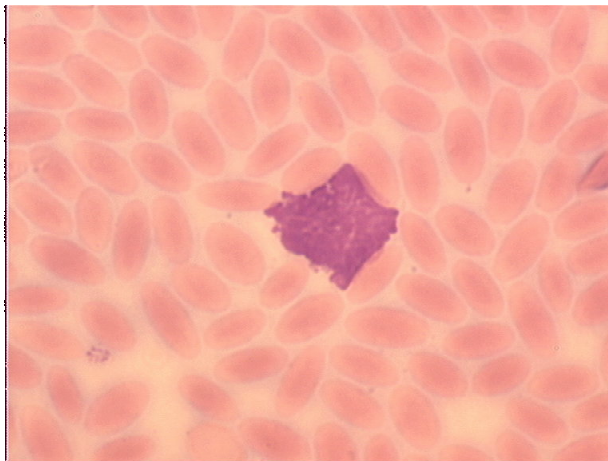


Abb. 109 Basophiler des Trampeltiers

Die Granula des basophilen Granulozyten des Trampeltiers verdecken den Kern ganz. Diese Zelle aus Präparat 750 ist in der Form von den umliegenden Erythrozyten verändert.

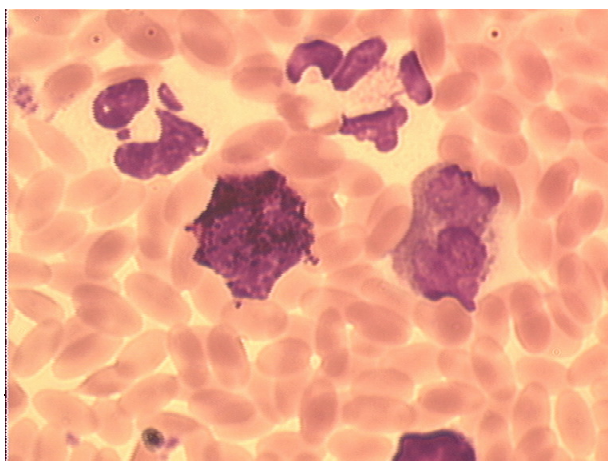


Abb. 110 Basophiler des Alpakas

Auf diesem Bild (Abb. 110) sind, neben einem basophilen Granulozyten, rechts ein Eosinophiler und oben zwei Neutrophile zu sehen. Die Basophilen des Alpakas haben große, sich stark anfärbende Granula. Sie verdecken jedoch den Kern nicht, füllen aber das Zytoplasma ganz aus.

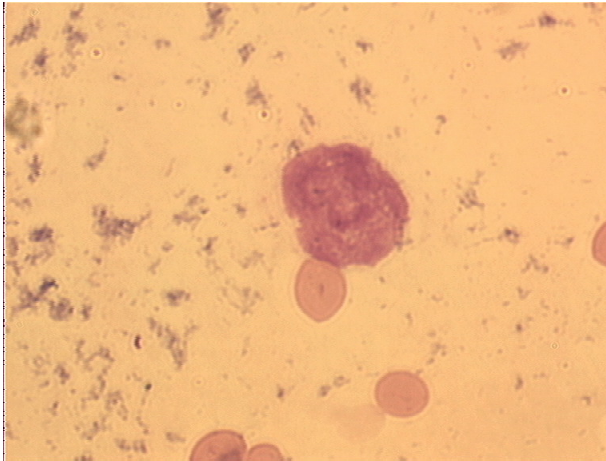


Abb. 111 Basophiler des Guanakos

Die Basophilen des Guanakos haben kleine Granula, die sich nicht gut anfärben lassen. Der Kern lässt sich unter den Granula erahnen.

Lymphozyten

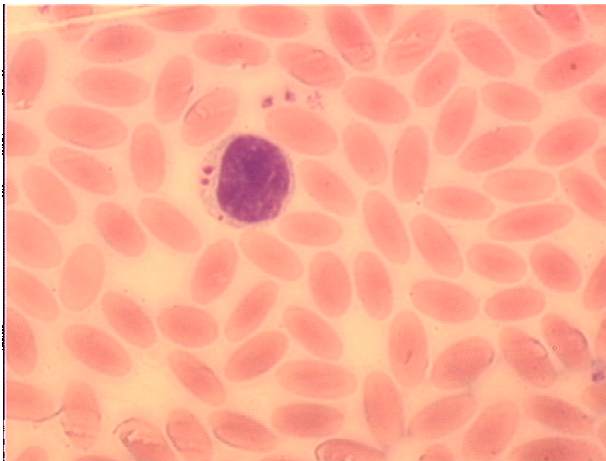


Abb. 112 Lymphozyt des Trampeltiers

Abb. 112 zeigt eine zytotoxischen T-Zelle oder einer natürliche Killerzelle.

Das Trampeltier Erdmüte hatte am 08.10.1992 weiche, zerklüftete Sohlen, weshalb es lahmte.

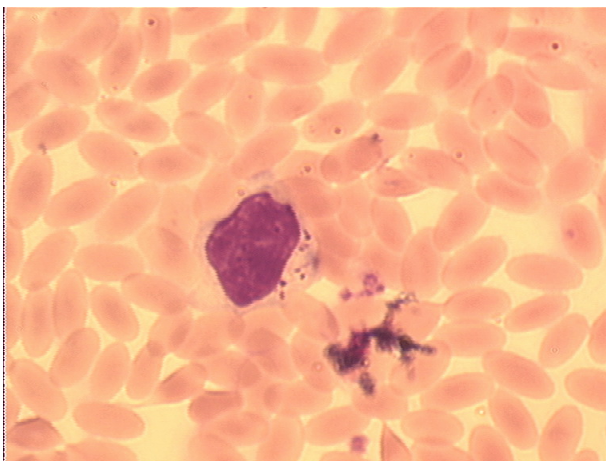


Abb. 113 Lymphozyt des Alpakas

Das Foto (Abb 113) zeigt einen Lymphozyten mit wenigen azidophilen Granula. Es handelt sich hierbei um eine zytotoxische T-Zelle oder um eine natürliche Killerzelle. Beide Zellarten besitzen diese Granulation.

Der Zellkern ist aufgelockert und der Zytoplasmasaum breit.

Der Blutausstrich stammt von dem Alpaka Alice vom 17.08.1995; es wurde ein Abszess behandelt.

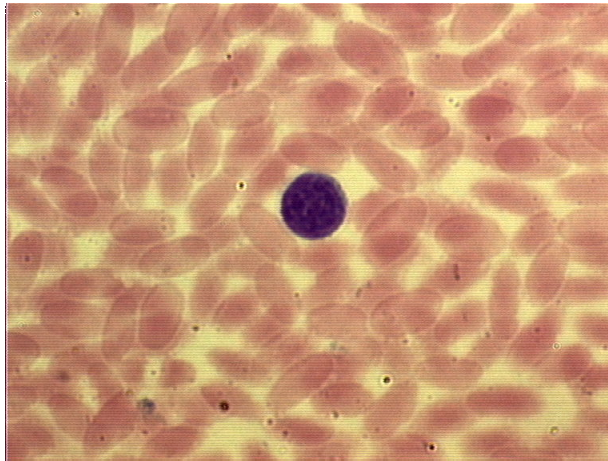


Abb. 114 Lymphozyt des Trampeltiers

Ein Bild (Abb.114) des Blutes des Trampeltiers Erdmunte. In der Bildmitte ist ein naiver Lymphozyt zu sehen. Er fällt mit seinem kompakten Kern, in dem ein paar kleinere Nukleoli eingelagert sind, auf. Sein schmaler, bläulich-grauer Zytoplasmasaum legt sich oberhalb des Kerns halbmondförmig an.

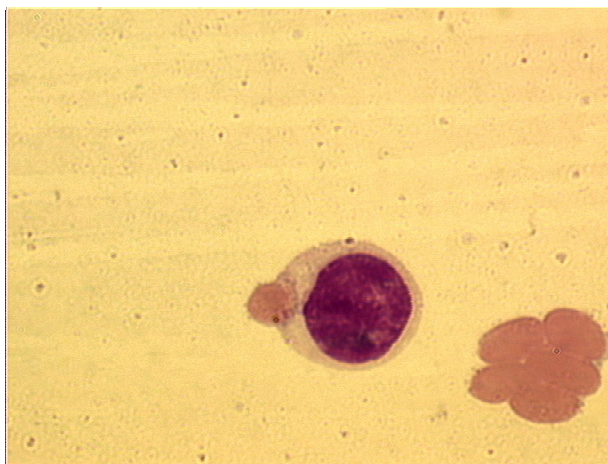


Abb. 115 Lymphozyt des Trampeltiers

Diese Aufnahme (Abb. 115) vom 22.09.1994 stammt vom Blut des Trampeltiers Wally. Es litt zu dieser Zeit unter Diarrhöe.

Diese Effektorzelle weist einen breiten Zytoplasmasaum mit vielen neutrophilen Granula auf. Der Kern ist aufgelockert und zeigt undeutlich ein paar Nukleoli. Beides lässt auf eine starke Syntheseleistung schließen.

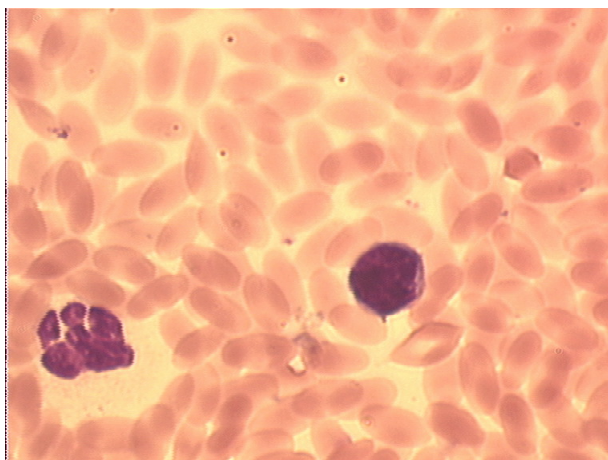


Abb. 116 Lymphozyt des Alpakas

Der naive Lymphozyt des Alpakas zeichnet sich durch einen violettgefärbten, schmalen Zytoplasmasaum aus.

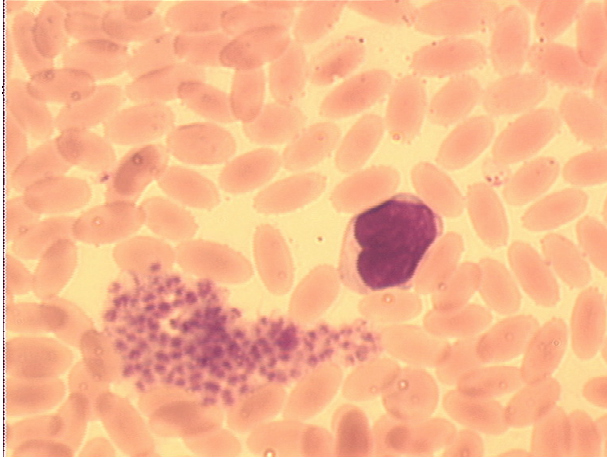


Abb. 117 Lymphozyt des Alpakas

Auch die Effektorzellen des Alpaka haben keinen breiten Zytoplasmasaum, das Kern/Zytoplasmaverhältniss liegt deutlich auf der Seite des Kerns. Häufig ist der Kern an einer Stelle eingebuchtet.

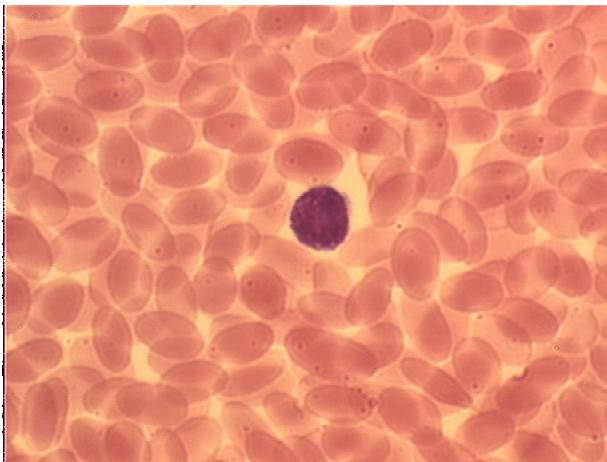


Abb. 118 Lymphozyt des Guanakos

In Bildnummer 118 ist ein naiver Lymphozyt des Guanakos zu sehen. Der Zytoplasmasaum ist sehr schmal. Der Kern ist kompakt, in ihm sind 3 Nukleolie zu erkennen.

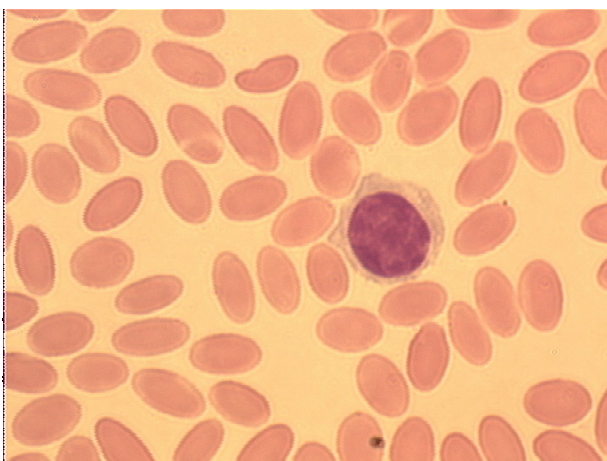


Abb. 119 Lymphoyzt des Guanakos

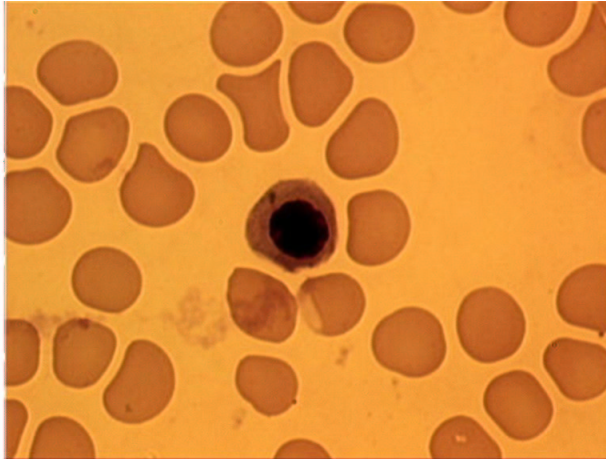
Dieses Bild (Abb. 119) zeigt eine Effektorzelle des Guanakos Argentina vom 16.10.1996.

Im Vergleich zu dem oberen Bild sieht man deutlich die Farbunterschiede zwischen den Zytoplasma des naiven Lymphozyten und der Effektorzelle.

4.10 Rotschild's Giraffe

Präparat 1498 ist von einem weiblichen Neonaten. Das Tier war festliegend und hatte keinen Saugreflex. Im Blutaussstrich waren viele stäbchenförmige Bakterien zu finden. Trotz intensivster Bemühungen starb das Tier nach wenigen Tagen.

Erythrozyten



Dies sind die Erythrozyten einer Giraffe. In der Bildmitte ist ein Erythroblast zu sehen. Diese Erythrozytenvorläufer sind im peripherem Blut von Neonaten keine Seltenheit.

Abb. 120 Erythrozyt der Giraffe

Blutplättchen

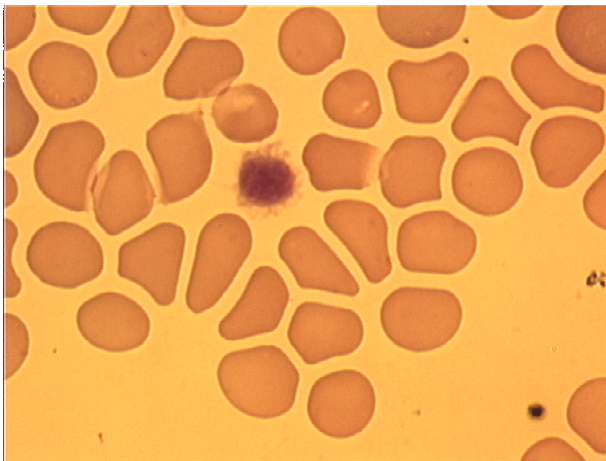


Abb. 121 Blutplättchen der Giraffe

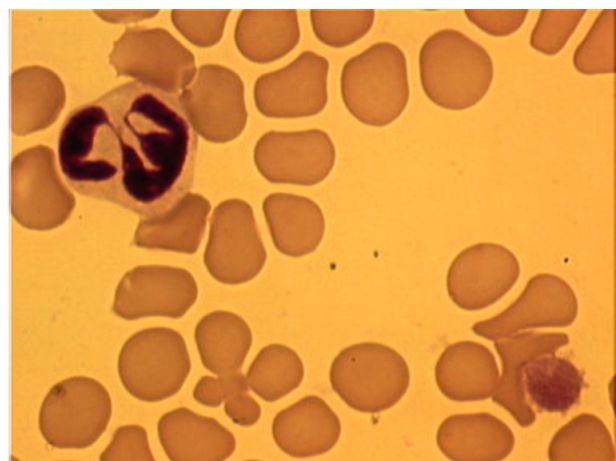


Abb. 122 Blutplättchen der Giraffe

Die Granula der Blutplättchen der Giraffe lassen sich nicht gut anfärben. Die Thrombozyten sind bei Neonaten und bei Blutverlust vergrößert. Sehr gut sind die Pseudopodien zu erkennen. Im Bildnummer 122 sind noch ein neutrophiler Granulozyt und zwei sich überkreuzende Erythrozyten zu erkennen.

Monozyten

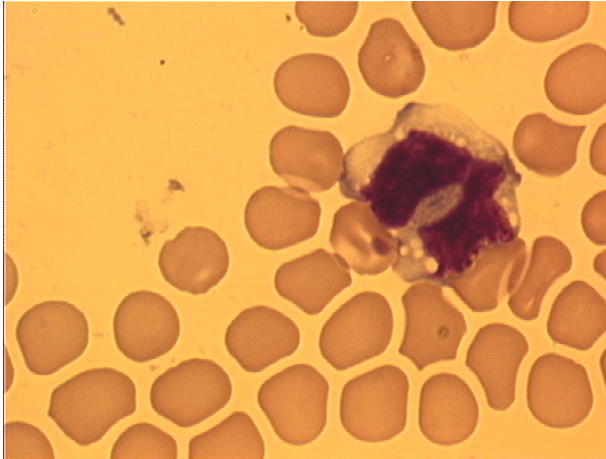


Abb. 123 Monozyt der Giraffe

Die Monozyten der Giraffe besitzen meist einen hufeisenförmigen Kern. In diesem Bild (Abb. 123) sind etliche Nukleoli zu finden. Ihr Zytoplasma färbt sich gut in charakteristischem graublau an.

Neutrophile Granulozyten

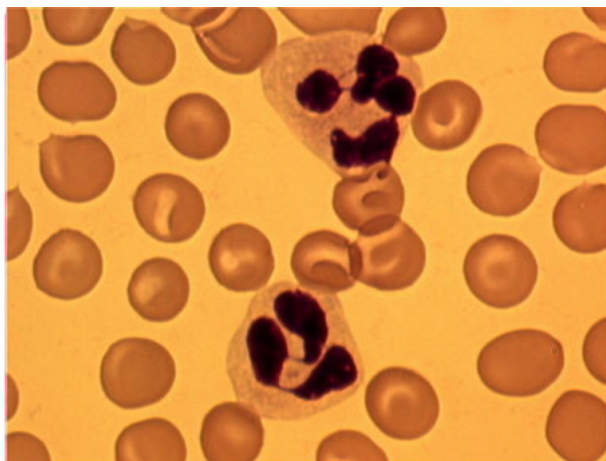


Abb. 124 Neutrophiler des Giraffe

Diese Zellen der Giraffe enthalten auffallend große neutrophile Granula. Der Kern ist meist drei- bis viermal stark segmentiert. Unten ist ein reifer und oben ein überreifer Granulozyt zu sehen. Die Erythrozyten zeigen sich als Stomatozyten und Targetzellen. Stomatozyten sind Erythrozyten mit einer schlitzförmigen, zentralen Aufhellung. Beim Mensch sind sie sehr selten beschrieben, zum Beispiel bei der

hereditären Stomatozytose, aber auch bei anderen Anämien. Bei den Säugetieren mit großen Erythrozyten sind sie keine Seltenheit.

Eosinophile Granulozyten

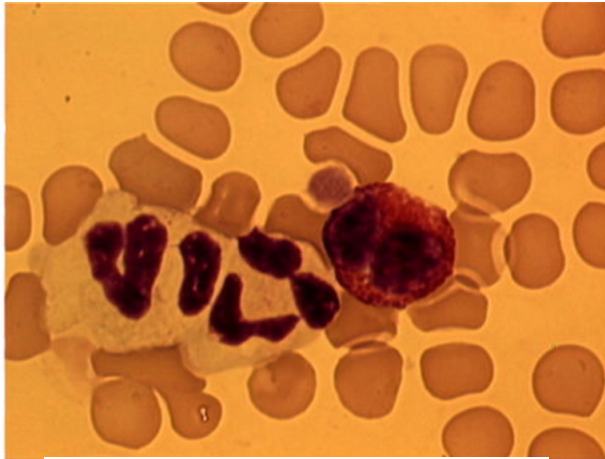


Abb. 125 Eosinophiler der Giraffe

Auch bei der Giraffe sind die Kernsegmente der eosinophilen Granulozyten breiter als die der neutrophilen Granulozyten. Die Granula lassen sich blutrot anfärben. Links oben ist ein einzelnes Blutplättchen an den eosinophilen Granulozyten angelagert. Daneben liegen zwei neutrophile Granulozyten unterschiedlicher Reife.

Basophile Granulozyten

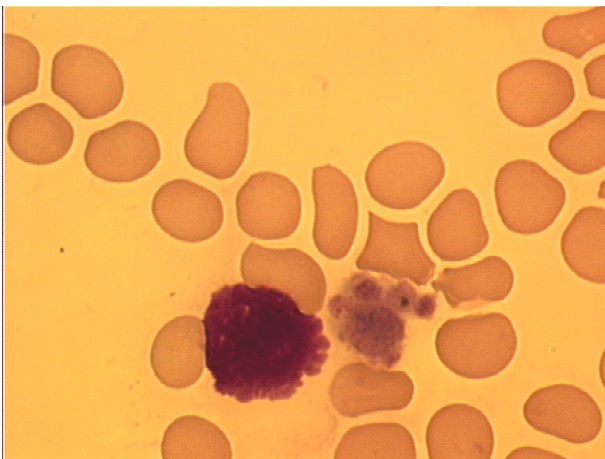


Abb. 126 Basophiler des Giraffe

Die basophilen Granula füllen die gesamte Zelle aus und verdecken dabei den Kern gänzlich. Dies bereitet einige Schwierigkeiten beim Auszählen, da sie leicht mit Artefakten verwechselt werden können. Rechts daneben ist ein Blutplättchenkonglomerat im Bild sichtbar.

Lymphozyten

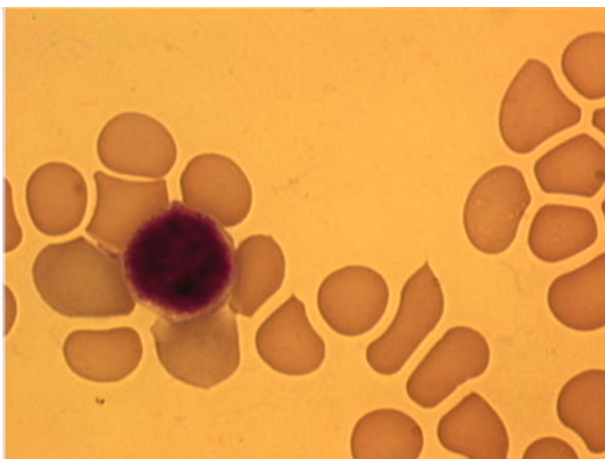


Abb. 127 Lymphozyt der Giraffe

Die naiven Lymphozyten der Giraffe besitzen einen runden Kern mit schmalem Zytoplasmasaum. Das Zytoplasma färbt sich kaum an.

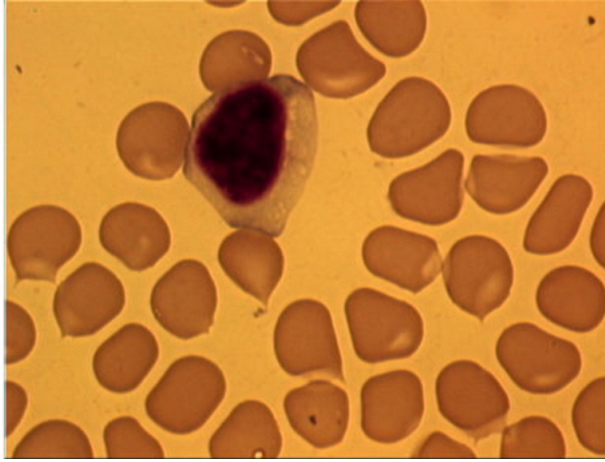


Abb. 128 Lymphozyt der Giraffe

Beim Aktivieren der Lymphozyten verschiebt sich das Kern-Zytoplasmaverhältnis zugunsten des Zytoplasmas. Der Nukleus verliert seine runde Gestalt. Bei dieser Effektorzelle der Giraffe sieht man deutlich mehrere kleine Vakuolen im Zytoplasma. Der Kern enthält Kernkörperchen.

4.11 Damagazelle

Erythrozyten

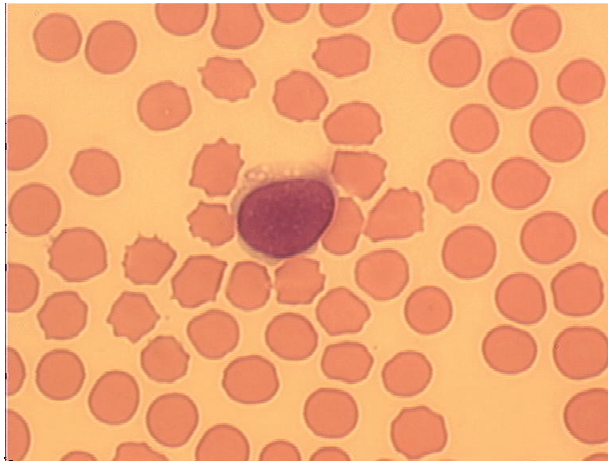


Abb. 129 Erythrozyten der Damagazelle

In diesem Bild haben einige Erythrozyten Stechapfelform. Die roten Blutzellen der Damagazelle neigen nach HAWKEY u. DENNETT (1990) zur Geldrollenbildung, die auf dem Lymphozytenbild zu sehen ist. Dieser Blutausstrich vom 23.09.1999 stammt von der Damagazelle Bessy. Das Tier wurde an einem Abszess behandelt.

Blutplättchen

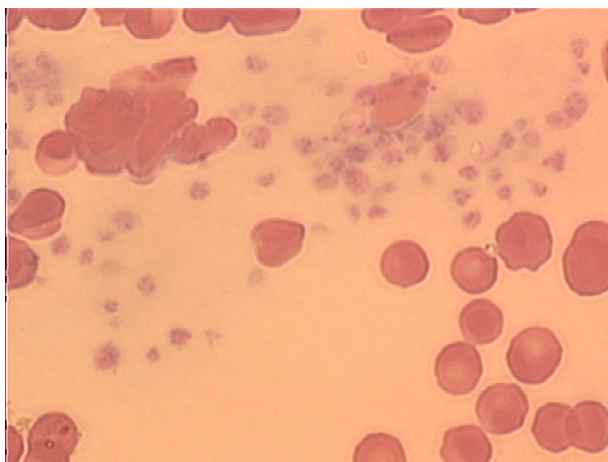


Abb. 130 Blutplättchen der Damagazelle

Die Blutplättchen zeigen undeutliche Granula. Der unterste Thrombozyt hat Pseudopodien ausgebildet.

Monozyten

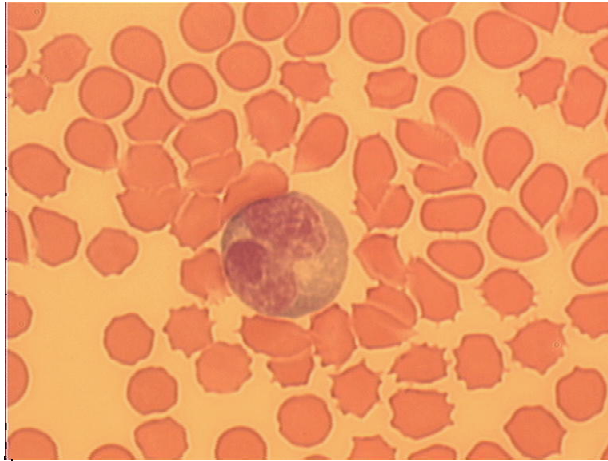


Abb. 131 Monozyt der Damagazelle

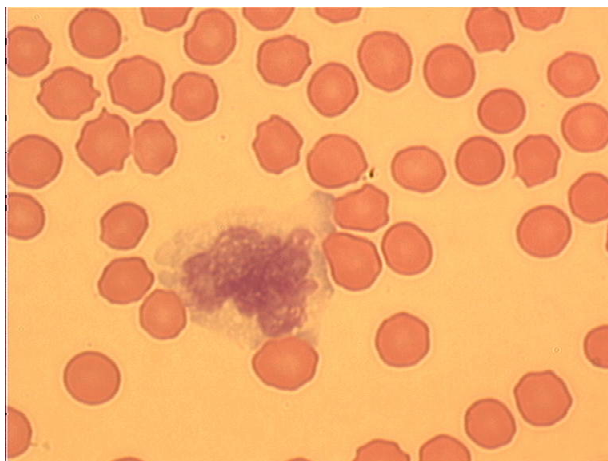


Abb. 132 Monozyt der Damagazelle

Auf diesen zwei Bildern ist ein nicht aktivierter und ein aktivierter Monozyt zu sehen. Der Erste (Abb. 131) ist nicht aktiviert. Sein Zytoplasma ist dunkler und nicht ausgefranst, der Kern kompakt.

Der Monozyt auf Bildnummer 132 ist aktiviert. Sein Zytoplasma ist heller und hat unruhige Ränder. Dies ist mit der Funktion der Zelle als Makrophage zu erklären.

Sehr oft haben die Monozytenkerne der Damagazelle Schmetterlingsform. Das Zytoplasma ist, wie es bei Monozyten typisch ist, grau gefärbt. Undeutlich sind zwei Nukleoli zu erkennen.

Neutrophile Granulozyten

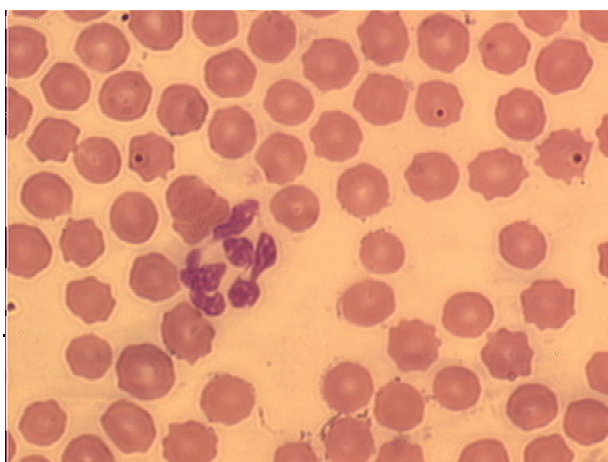


Abb. 133 Neutrophiler der Damagazelle

Die neutrophilen Granulozyten der Damagazelle sind stark und häufig segmentiert. Ihr Zytoplasma lässt sich nur schwer anfärben. Der Damagazellenbock Kenny hatte am 11.02.1999 eine Hornfraktur. Bei der tierärztlichen Versorgung wurde ein Blutausstrich gemacht.

Eosinophile Granulozyten

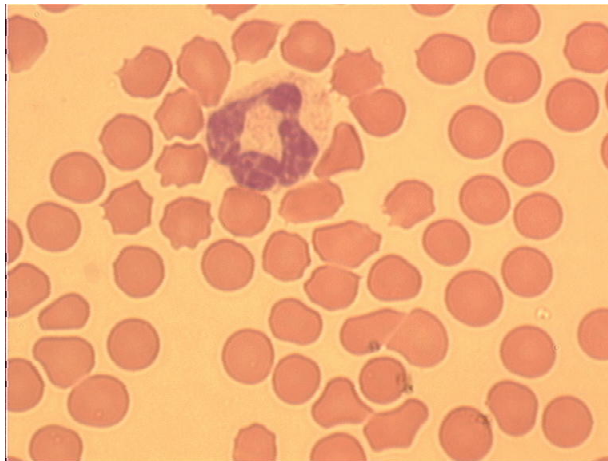


Abb. 134 Eosinophiler der Damagazelle

Die Granula der eosinophilen Granulozyten der Damagazelle lassen sich sehr schlecht anfärben. Der Kern ist nicht so stark segmentiert wie bei den neutrophilen Granulozyten.

Basophile Granulozyten

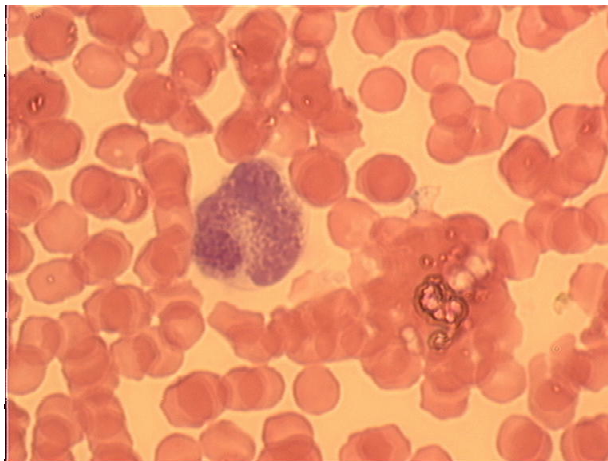


Abb. 135 Basophiler der Damagazelle

Die basophilen Granula lassen sich besonders gut anfärben, so daß diese sogar auf dem Zellkern sichtbar sind. Sie füllen die Zelle nicht vollständig aus. Der Zellkern ist hufeisenförmig, seine genauen Konturen lassen sich nicht bestimmen.

Lymphozyten

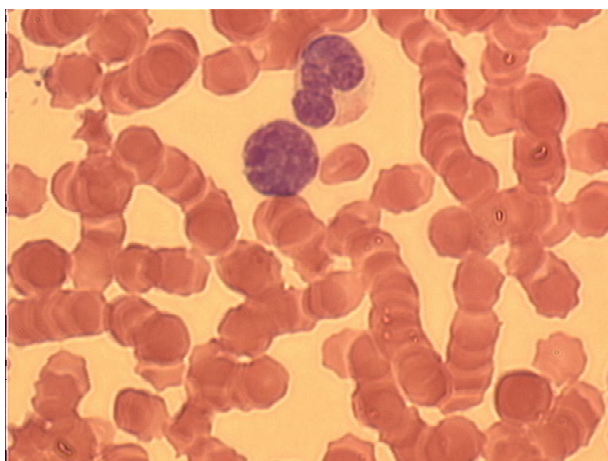


Abb. 136 Lymphozyt der Damagazelle

Die naiven Lymphozyten der Damagazelle besitzen fast keinen Zytoplasmasaum. Der Kern ist bei diesen Zellen relativ groß. Die Erythrozyten sind wie Geldrollen aneinander gelagert. Ein jugendlicher neutrophiler Granulozyt ist mit im Bild (Abb. 136) zu sehen.

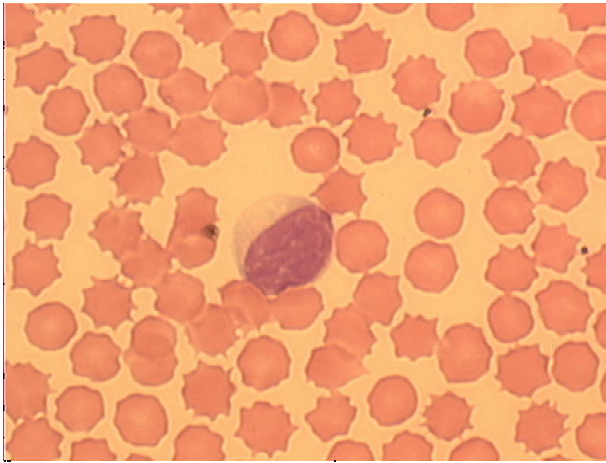


Abb. 137 Lymphozyt der Damagazelle

Mit einem breiten Zytoplasmasaum zeigen sich die Effektorzellen der Damagazelle. Dieser ist hellgrau. Manchmal sind wenige kleine Vakuolen enthalten. Die Erythrozyten haben Stechapfelform. Der Nukleus ist nicht rund, anders als bei dem naiven Lymphozyten.



Abb. 138 Lymphozyt der Damagazelle

Dies ist eine zytotoxische T-Zelle oder eine natürliche Killerzelle. Die natürlichen Killerzellen sind Lymphozyten, die weder T- noch B- Zellen sind, deshalb werden sie auch als Null-Zellen bezeichnet. Dieser Blutausschuss stammt vom 17.10.1992 von der Damagazelle Bessy. Das Tier litt unter einem Dekubitus mit alter Abszesskapsel.

4.12 Säbelantilope

Erythrozyten

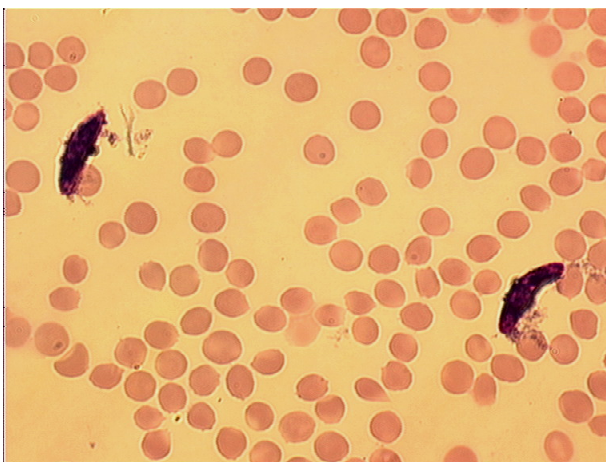


Abb. 139 Erythrozyten der Säbelantilope

Die Säbelantilope hat charakteristische bikonkave Erythrozyten. Die roten Blutzellen neigen zu Geldrollenbildung. In diesem Bild sind zwei Blutparasiten mit abgebildet. Diese Aufnahme ist mit einem 63 Ölimmersionsobjektiv gemacht worden. Das Präparat mit der Nummer 1912 stammt von der Säbelantilope Rita. Es wurde am 18.06.1999 während einer Hornkorrektur gemacht.

Blutplättchen

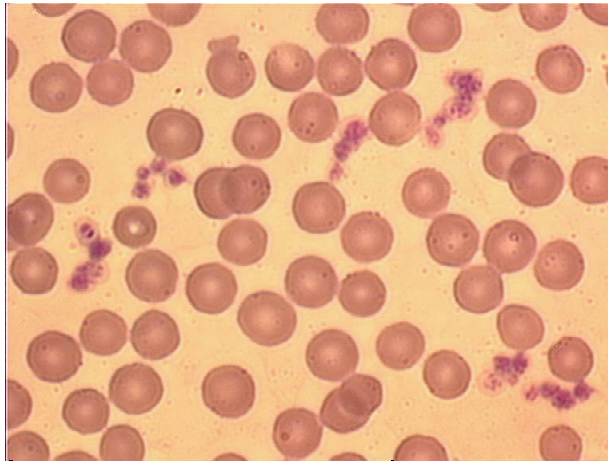


Abb. 140 Blutplättchen der Säbelantilope

Deutlich sind in den Blutplättchen der Säbelantilope die Granula zu erkennen. Die Säbelantilope Hannelore litt am 29.06.1983 unter einer Bursitis; bei der Behandlung dieser Erkrankung wurde die Blutprobe für diesen Blutausschrieb gewonnen.

Monozyten

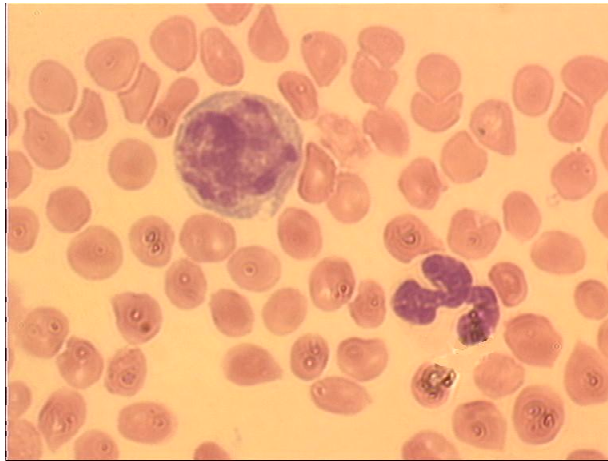


Abb. 141 Monozyt der Säbelantilope

Auf diesem Bild (Abb. 141) sieht man einen Monozyten und einen neutrophilen Granulozyten. Deutlich ist der Unterschied im Zytoplasma der Zellen zu erkennen. Die Monozyten der Säbelantilope besitzen ein graues, fein gekörntes Zytoplasma. Pn. 1876 vom 19.04.1999 stammt von der Säbelantilope Hannelore, die festliegend war.

Neutrophile Granulozyten

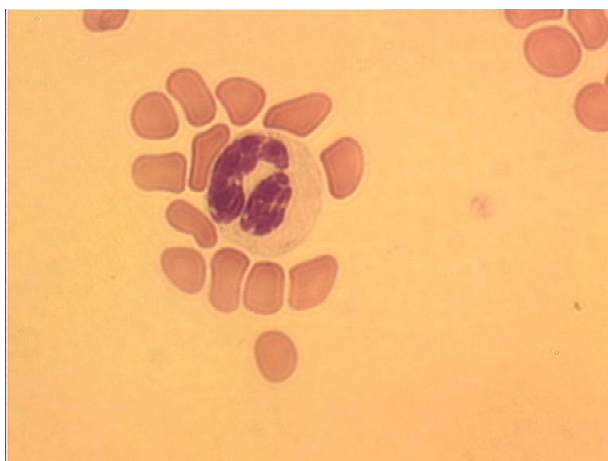


Abb. 142 Neutrophiler der Säbelantilope

Die neutrophilen Granulozyten der Säbelantilope besitzen einen nicht häufig, aber stark segmentierten Kern. Das Zytoplasma ist durchsichtig, die neutrophilen Granula stellen sich nicht dar.

Eosinophile Granulozyten

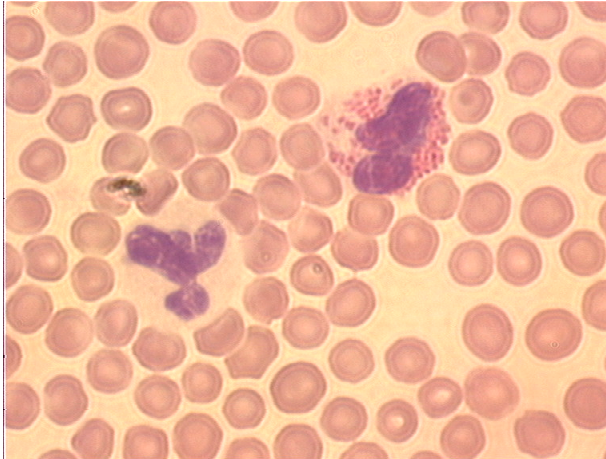


Abb. 143 Eosinophiler der Säbelantilope

Der Kern der eosinophilen Granulozyten der Säbelantilope ist nicht so stark segmentiert wie der Nukleus der neutrophilen Granulozyten. Das Zytoplasma ist leicht grau und mit wenigen Granula gefüllt.

Basophile Granulozyten

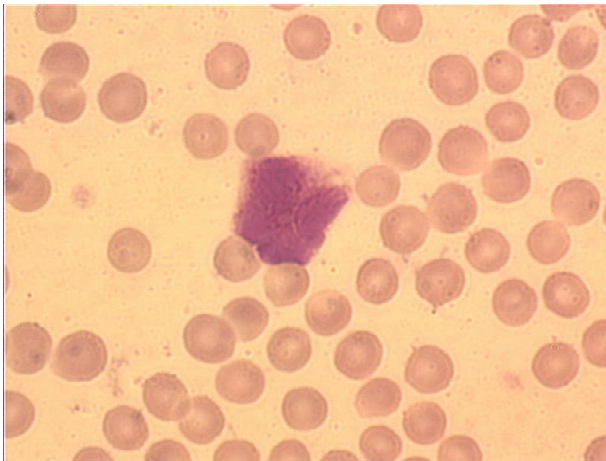


Abb. 144 Basophiler der Säbelantilope

Auch das Zytoplasma der basophilen Granulozyten ist mit wenig Granula ausgefüllt. Der Kern, der den Großteil der Zelle ausfüllt, ist nicht stark segmentiert. Präparat 1303 wurde am 17.04.1996 angefertigt und stammt von einem Antilopenbock.

Lymphozyten

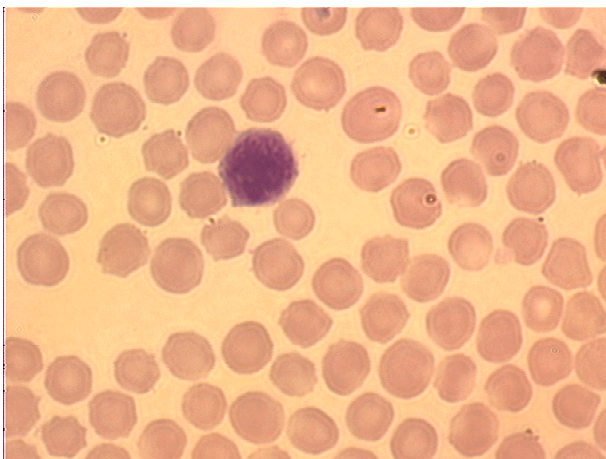


Abb. 145 Lymphozyt der Säbelantilope

Die naiven Lymphozyten der Säbelantilope haben einen dunkelgrauen Zytoplasmasaum. Der Kern ist rund und verdichtet.

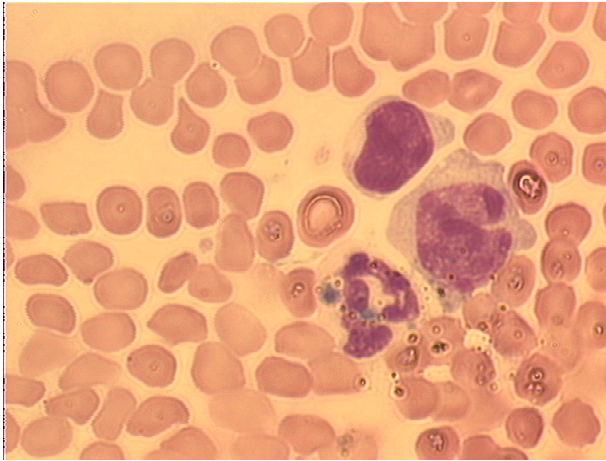


Abb.146 Lymphozyt der Säbelantilope

Deutlich sieht man in Bild (Abb. 146) den Unterschied zwischen dem Zytoplasma des Monozyten unten und der Effektorzelle oben. Die Effektorzelle besitzt einen bohnenförmigen Kern.

Die Säbelantilope Doris wurde am 05.03.1999 zur Auswilderung vorbereitet.

4.13 Anoa

Erythrozyten

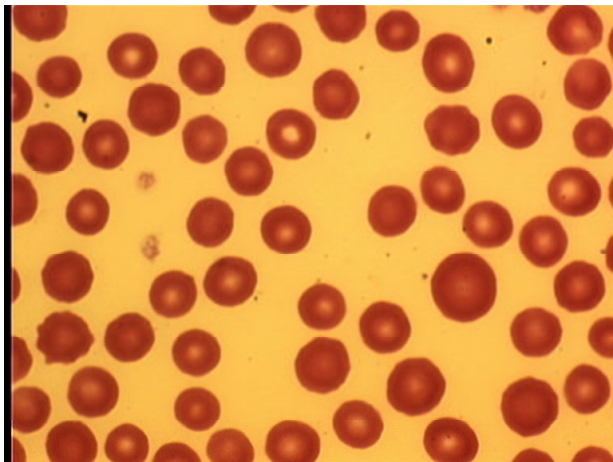


Abb. 147 Erythrozyten des Anoa

Die Erythrozyten des Anoa sind bikonkav. Sie lassen sich gut anfärben. Wie es für Säugetiere aus geographisch höheren Regionen typisch ist, sind die Erythrozyten klein aber zahlreich im Blut vorhanden. Auf diesem Bild (Abb. 147) sieht man links unten eine Zelle mit Stechapfelform und auf der rechten Seite einen großen Retikulozyten.

Durch den hohen Gehalt an Hämoglobin und die starke Färbung entstehen dunkle Ringe an den dicksten Stellen der Zellen.

Der Blutausstrich 1391 wurde am 10.12.1996 von dem Blut des Anoa weibchens Viktoria gemacht; der Gesundheitszustand war zu diesem Zeitpunkt klinisch ohne Besonderheiten.

Blutplättchen

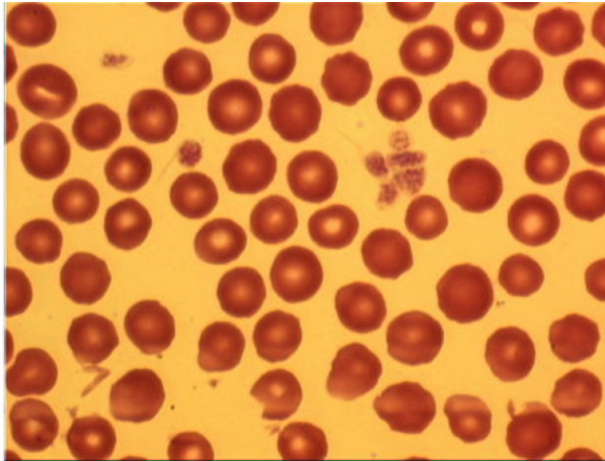
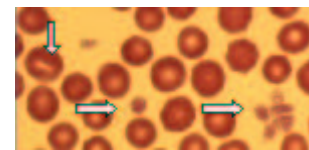


Abb. 148 Blutplättche des Anoas

sehen, der seinen Namen von der mundähnlichen Erhellung in seiner Mitte hat.

Die Blutplättchen des Anoas weisen eine deutliche Granulation auf. In diesem Bild (Abb.148) haben sich fünf Blutplättchen zusammengelagert. Ein Plättchen zeigt dabei deutlich ein Pseudopodium, wie auch das einzelne etwas weiter links gelegene Blutplättchen. Die Erythrozyten sind auf diesem Bild leicht stechapfelförmig. Links

oben ist ein Stomatozyt zu



Monozyten

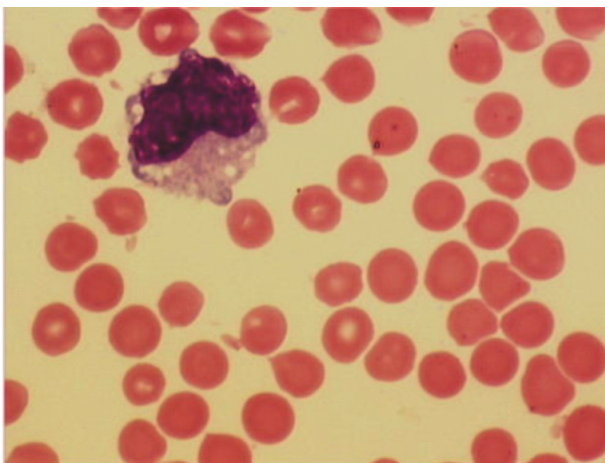


Abb. 149 Monozyt des Anoas

Zytoplasma sind Vakuolen zu sehen. Die Umrisse der Zelle sind sehr unregelmäßig und deuten kleine Pseudopodien an. Die Zelle ist aktiviert.

Dieses Bild (Abb.149) eines Monozyten des Anoaweibchens Elisabeth wurde von dem Blutausschrieb 1390 vom 10.12.1996 gemacht. Die Anfärbung ist stark; dadurch tritt vor allem das Zytoplasma eher lila als grau in Erscheinung. Das Tier war in tierärztlicher Behandlung wegen einer Diarrhöe. Das Kernchromatin ist aufgelockert, und es lassen sich zwei Nukleoli erkennen. Im leicht granulierten

Neutrophile Granulozyten

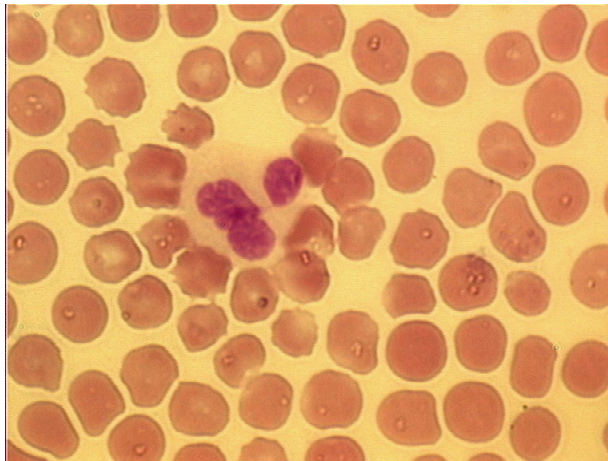


Abb. 150 Neutrophiler des Anoas

27.02.1991 angefertigt. Das Tier war klinisch gesund, und wurde zum Transport medikamentös immobilisiert.

Der Kern der neutrophilen Granulozyten ist bei Anoas stark eingeschnürt, wobei die Anzahl der Segmente gering ist.

Das Zytoplasma weist keine Tüpfelung auf, lässt aber die reichlich vorhandenen, neutrophilen Granula erahnen.

In den Erythrozyten sind Artefakte zu sehen, die durch Lufteinschlüsse beim Ausstreichen entstehen.

Der Blutausstrich 513 stammt von dem Anoaweibchen Ella und wurde am

Eosinophile Granulozyten

Auch der Kern der eosinophilen Granulozyten ist stark, aber selten segmentiert. Im

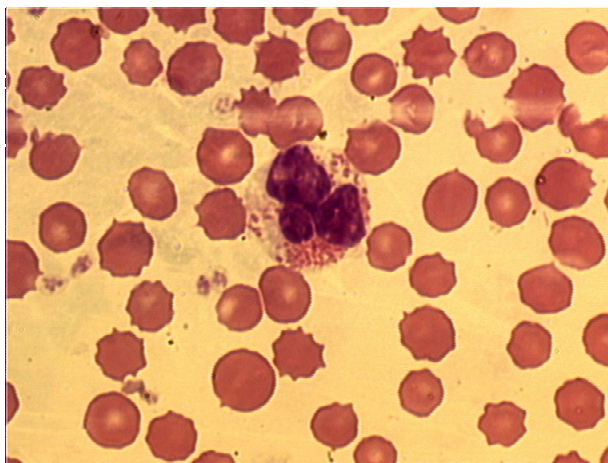


Abb. 151 Eosinophiler des Anoas

Zytoplasma befinden sich verhältnismäßig wenige eosinophilen Granula, dies ist jedoch für die eosinophilen Granulozyten von Anoas typisch. In der linken Hälfte lassen sich neutrophile Granula erahnen. Die Erythrozyten in diesem Bild weisen Stechapfelform auf.

Basophile Granulozyten

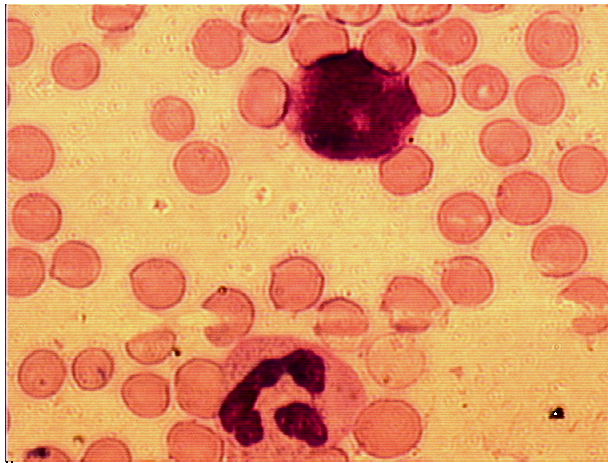


Abb. 152 Basophiler des Anoas

Bei den basophilen Granulozyten des Anoas ist die starke Affinität zum Kern auffallend. Deshalb können diese Zellen beim Auszählen versehentlich als Neutrophile eingeordnet werden. Die relativ großen Granula sind unscharf abgegrenzt. In diesem Bild (Abb.152) ist der Unterschied zwischen beiden Zellen deutlich sichtbar. Der Kern

des unten zu sehenden Neutrophilen ist scharf umrissen, während der Kern des

Basophilen von Granula überlagert ist. Der Kern ist darunter nur undeutlich zu erkennen.

Lymphozyten

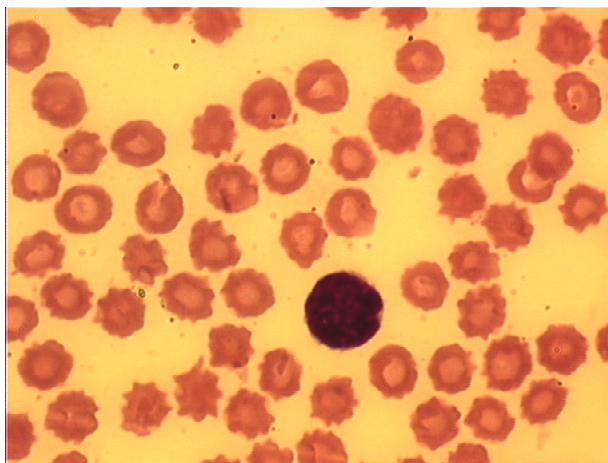


Abb. 153 Lymphozyt des Anoas

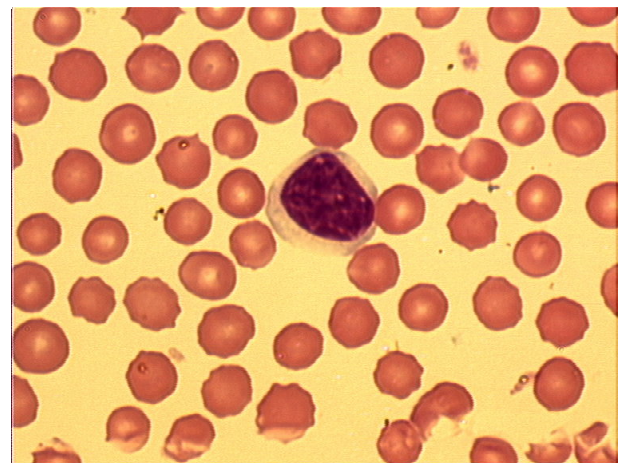


Abb. 154 Lymphozyt des Anoas

Auf dem linken Bild (Abb. 153) ist einen naiver Lymphozyt zu sehen mit vier Nukleoli, die sich deutlich dunkler gegen den restlichen Kern abheben. Das Kernchromatin ist stark verdichtet. Ein sehr schmaler Zytoplasmasaum ist um den Kern gelagert. Demgegenüber ist auf dem rechten Bild (Abb. 154) eine Effektorzelle zu sehen mit einem breiten, an den Rändern leicht gräulichen Zytoplasmasaum. Ihr Kernchromatin ist aufgelockert.

4.14 Yak

Erythrozyten

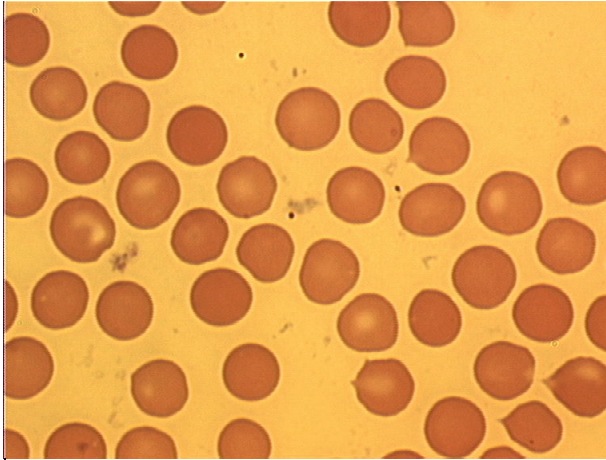


Abb. 155 Erythrozyten des Yak

Auf dieser Aufnahme (Abb. 155) sind die Erythrozyten einer Yakkuh zu sehen, die am 24.07.1997 unter einer Kolik litt. Die Erythrozyten zeigen Anisozytose und Poikilozytose.

Blutplättchen

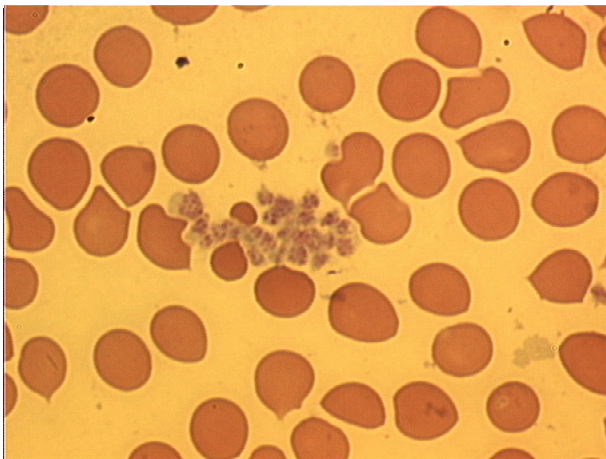


Abb. 156 Blutplättchen des Yak

Deutlich sind bei den Blutplättchen des Yaks die Granula zu erkennen, die sich gut anfärben lassen.

Die α -Granula sind mit einem Durchmesser von 100-180 nm die größten der vier Granulaarten in den Blutplättchen.

Monozyten

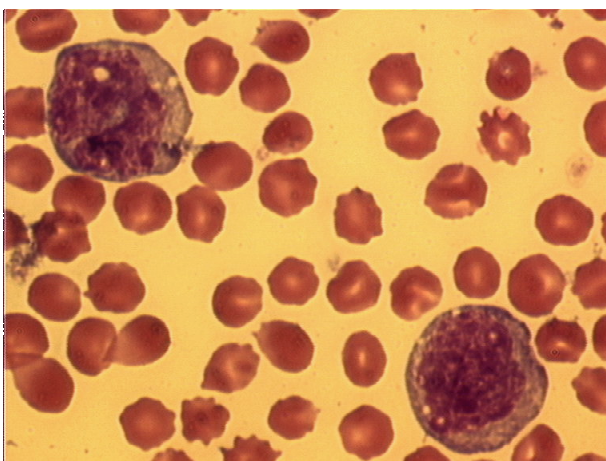


Abb. 157 Monozy des Yak

Dies sind zwei Monozyten, die von der Yakkuh Kleiner stammen. Das Tier wurde am 27.03.1999 verkauft und deshalb medikamentös immobilisiert. Die Monozyten des Yaks treten durch ihre starke Anfärbbarkeit des Zytoplasmas hervor. Im Zytoplasma sind auch mehrere Vakuolen

eingeschlossen. Im aufgelockerten Kern-chromatin sind mehrere Nukleoli sichtbar.

Neutrophile Granulozyten

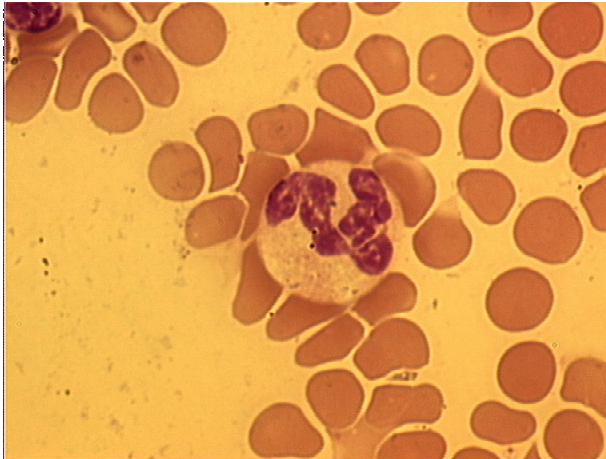


Abb. 158 Neutrophiler des Yak

Die neutrophilen Granulozyten des Yaks sind häufig und stark segmentiert. Das Zytoplasma ist mit neutrophilen Granula gefüllt.

Eosinophile Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten des Yaks sind nicht vollständig mit roten Granula gefüllt. Die

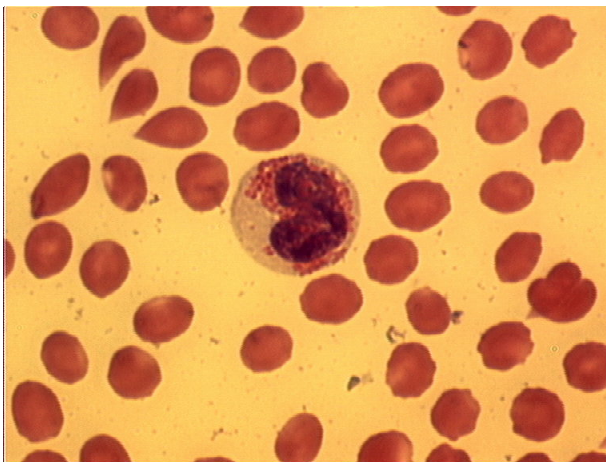


Abb. 159 Eosinophiler des Yak

Granula sind oft nebeneinander zu Inseln gelagert. Die einzelnen Granula lassen sich gut voneinander abgrenzen. Im lockeren Euchromatin des Kerns sieht man mehrere Nukleoli. Der Kern ist größer und weniger segmentiert als bei den neutrophilen Granulozyten. Dies ist für die Kerne der eosinophilen Granulozyten charakteristisch.

Basophile Granulozyten

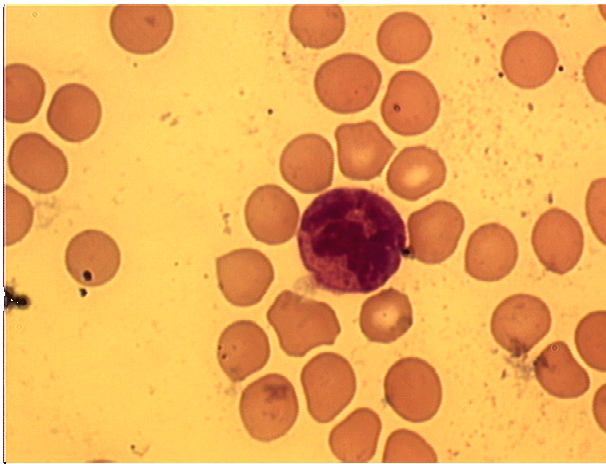


Abb. 160 Basophiler des Yak

Nicht immer ist der Kern der Basophilen des Yaks so gut sichtbar wie in diesem Bild. Die basophilen Granula füllen die Zelle völlig aus, so daß bei einer stärkeren Färbung der Kern vollständig verdeckt ist. Selten ist ein Stück freier Zytoplasmasaum zu sehen.

Lymphozyten

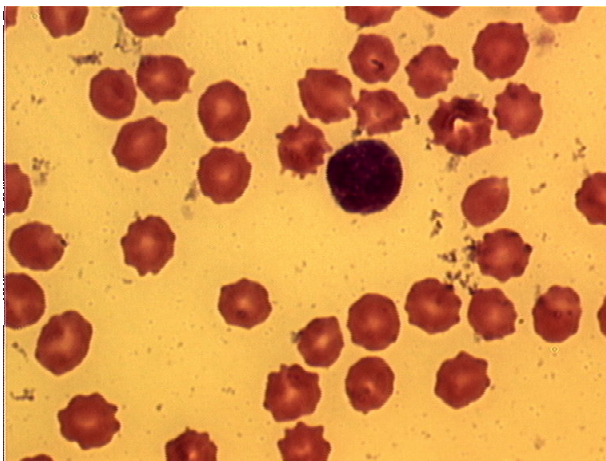


Abb. 161 Lymphozyt des Yak

Dies ist der naive Lymphozyt einer Yakkuh. Der Zytoplasmasaum ist sehr schmal. Im Kern sind vier Nukleoli zu erkennen.

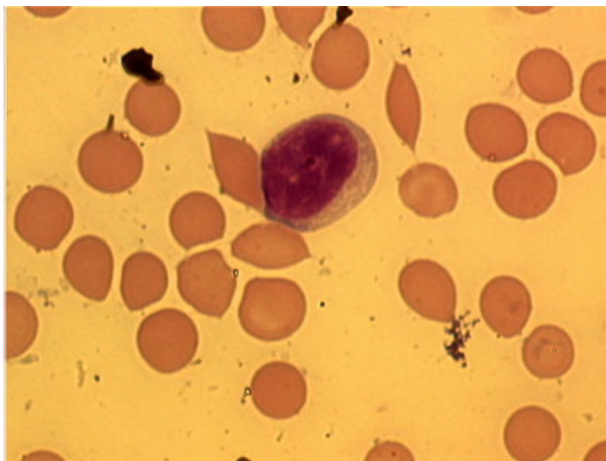


Abb. 162 Lymphozyt des Yak

Diese Aufnahme zeigt eine Effektorzelle. Das Kernchromatin ist euchromatisch im Gegensatz zu dem heterochromatischen Nukleus des naiven Lymphozyten. Das Zytoplasma ist fein gekörnt.

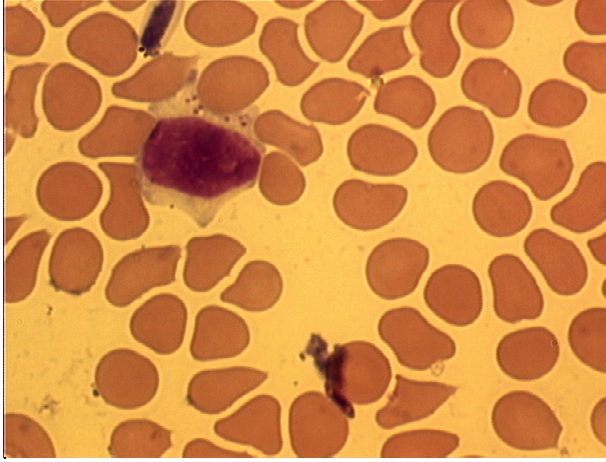


Abb. 163 Lymphozyt des Yak

Dieser Lymphozyt enthält azurophile Granula. Es handelt sich entweder um eine natürliche Killerzelle oder um eine zytotoxische T-Zelle (LÖFFLER u. RASTETTER 1999). Diese lassen sich nur mit speziellen Markern voneinander unterscheiden.

4.15 Mähnspringer

Erythrozyten

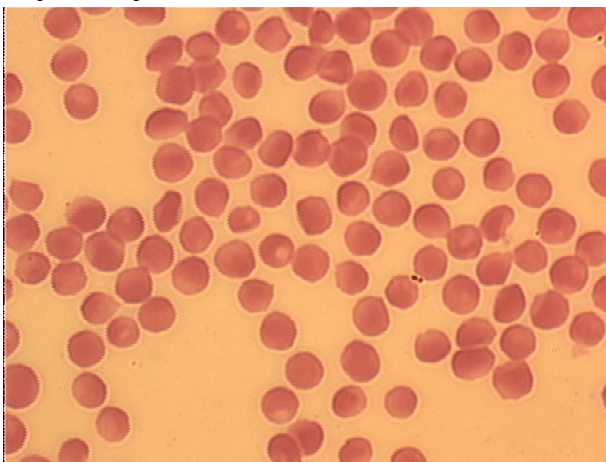
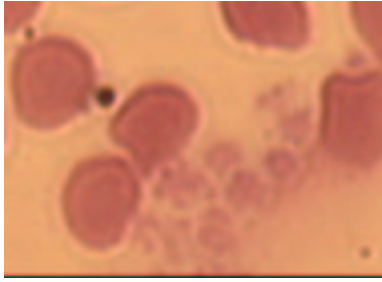


Abb. 164 Erythrozyt des Mähnspringers

Tiere, die aus höhergelegenen Regionen stammen, in denen die Sauerstoffdichte in der Luft geringer ist, besitzen meist kleinere Erythrozyten aber dafür in einer größeren Anzahl. Dadurch verändert sich nicht das gesamte Volumen der roten Blutzellen, jedoch nimmt die gesamte Oberfläche zu (HAWKEY u. DENNETT 1990). Die Mähnspringer sind im Atlasgebirge beheimatet, ihre Erythrozyten sind im

Vergleich zu anderen Tieren klein. In diesem Bild (Abb. 164) zeigen sie Aniso- und Poikilozytose. Die Mähnspringer gehören zu Säugetieren mit einer Neigung zu in-vitro Sichelzellbildung; diese ist reversibel und nicht pathologisch (HAWKEY u. DENNETT 1990). Der Blutausstrich 1960 wurde im Herbst 1999 angefertigt.

Blutplättchen



Dies ist eine starke Vergrößerung der Blutplättchen eines Mähnspringers. Deutlich sind die Granula zu erkennen. Im Allgemeinen haben Tierarten mit kleinen Erythrozyten auch kleine Thrombozyten (HAWKEY u. DENNETT 1990).

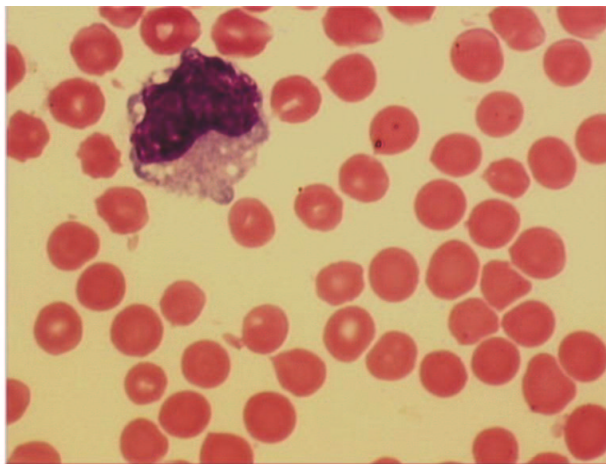
Der Blutausstrich 1992 wurde im Herbst 1999 angefertigt.

Abb. 165 Blutplättchen des Mähnspringers

Die erwähnte Anpassung der Größe der Erythrozyten und Blutplättchen gilt nicht für

die Leukozyten. Diese stehen in ihrer Größe den anderen Säugetieren nicht nach, wobei es auch bei der Größe der Leukozyten Speziesunterschiede gibt.

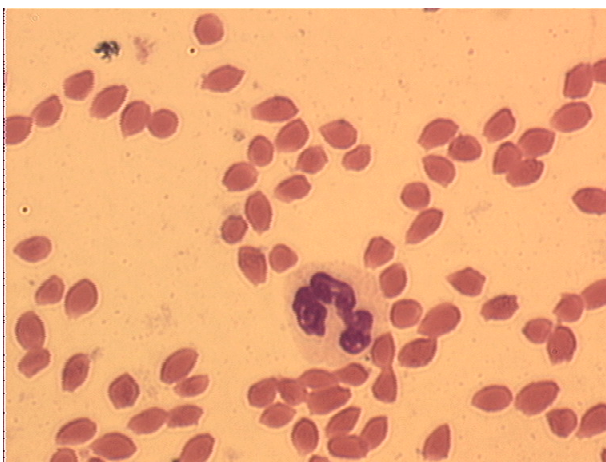
Monozyten



Die Monozyten des Mähnspringers besitzen ein typisch graues Zytoplasma. Es ist leicht getüpfelt. In diesem Bild (Abb. 166) sieht man mehrere Vakuolen. Der Kern hat eine charakteristische Form für Monozyten.

Abb. 166 Monozyt des Mähnspringers

Neutrophile Granulozyten



Die neutrophilen Granulozyten des Mähnspringers haben einen langen, gewundenen Kern. Das Zytoplasma ist mit neutrophilen Granula gefüllt. Blutausstrich 1979 wurde im Herbst 1999 angefertigt.

Abb. 167 Neutrophiler des Mähnspringers

Eosinophile Granulozyten

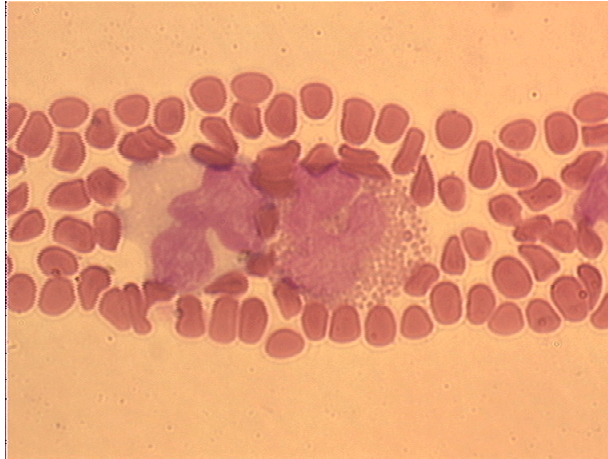


Abb. 168 Eosinophiler des Mähnspringers

Auf diesem Bild (Abb. 168) sind ein Monozyt und ein eosinophiler Granulozyt zu sehen. Die Kerne der eosinophilen Granulozyten des Mähnspringers sind meist wenig segmentiert und weisen Hufeisenform auf. Das Zytoplasma ist mäßig mit Granula gefüllt.

Basophile Granulozyten

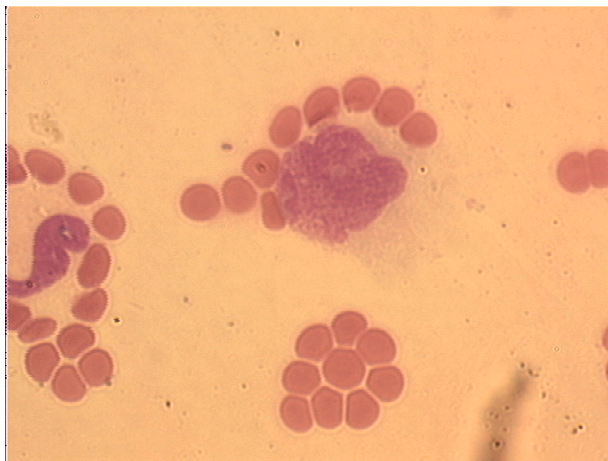


Abb. 169 Basophiler des Mähnspringers

Die basophilen Granulozyten des Mähnspringers sind schwer zu erkennen, da ihre Granula sich ähnlich wie der Kern anfärben lassen und zudem eine starke Affinität zu diesem haben. Links ist ein Teil eines jugendlichen neutrophilen Granulozyten zu sehen. Im kleinen Bild sind die Kernkonturen des Basophilen zu sehen und der Rand des Zytoplasmas ist nachgezeichnet. Zwischen den

Kernsegmenten liegen die Granula.

Lymphozyten

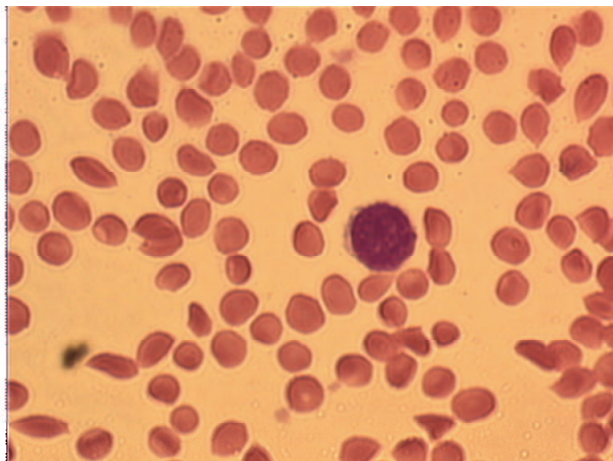
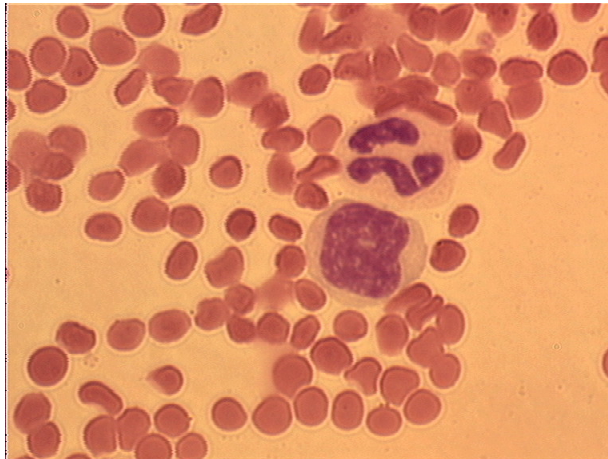


Abb. 170 Lymphozyt des Mähnspringers

Die naiven Lymphozyten des Mähnspringers haben einen runden Kern und einen schmalen, halbmondförmigen Zytoplasmasaum. Das Kernchromatin ist verdichtet; dies liegt in seiner Wartestellung begründet. Mit Aktivierung des Lymphozyten wird der heterochromatische Kern zum

euchromatischen Kern, auch die Zellorganellen des Zytoplasmas nehmen ihre Funktion auf, dabei verbreitert sich der Zytoplasmasaum und wird dabei breiter und hellt sich auf.

Dieses Bild (Abb. 171) zeigt eine Effektorzelle und einen gealterten, neutrophilen

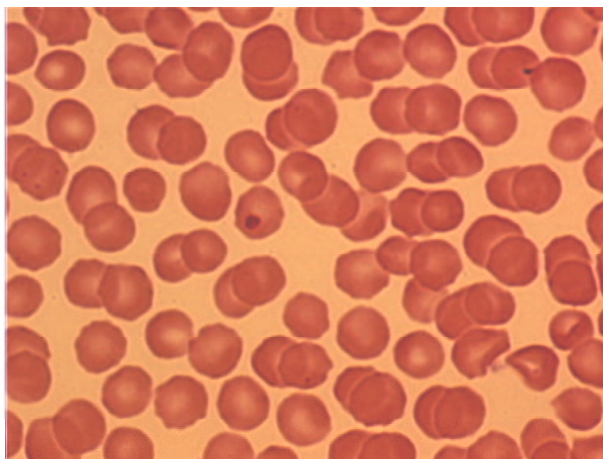


Granulozyten. Deutlich ist der Unterschied zwischen dem Zytoplasma der einen und der anderen Zelle zu erkennen. Der Nukleus der Effektorzelle ist nicht mehr rund wie bei dem naiven Lymphozyten.

Abb. 171 Lymphozyt des Mähnspringers

4.16 Dallschaf

Erythrozyten



Dies sind die Erythrozyten eines Dallschafs. In der Bildmitte ist eine rote Blutzelle mit einem Howell-Jolly-Körperchen zu sehen.

Abb. 172 Erythrozyten des Dallschafs

Blutplättchen

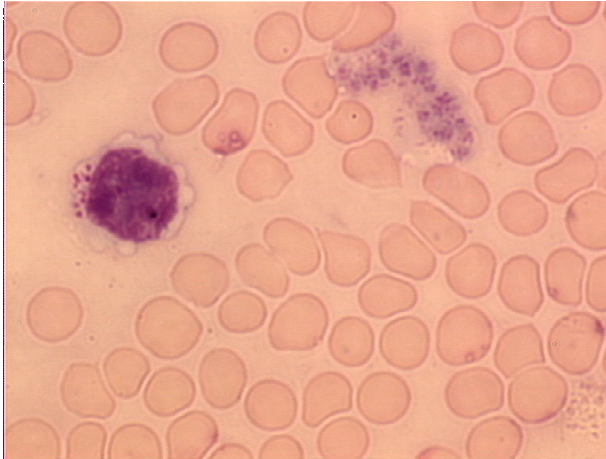


Abb. 173 Blutplättchen des Dallschafs

Auf diesem Bild (Abb. 173) ist eine Ansammlung von Blutplättchen zu sehen. Die Thrombozyten des Dallschafs zeigen deutliche Granula, die sich vorzugsweise in der Plättchenmitte aufhalten. Ein Lymphozyt mit zytotoxischen Granula liegt in der linken Bildhälfte. Der Blutausstrich stammt von einem Dallschafweibchen, das am 04.12.1996 mit einer Chlamydienvakzine geimpft wurde.

Monozyten

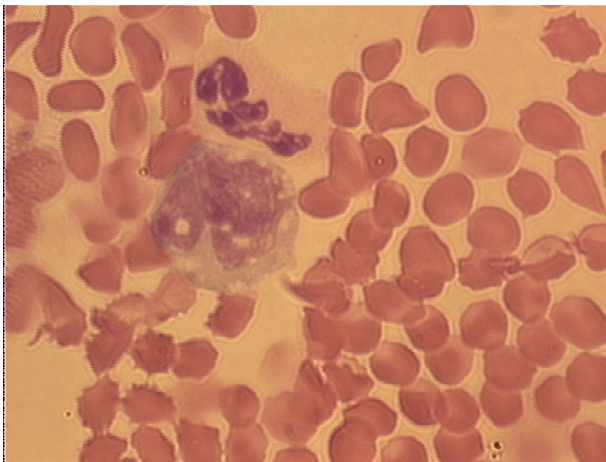


Abb. 174 Monozyt des Dallschafs

Auf diesem Bild (Abb. 174) ist sehr gut der Unterschied zwischen dem Zytoplasma eines Monozyten unten und einem neutrophilen Granulozyten oben zu sehen. In dem gesamten Monozyten sind kleinere und größere Vakuolen verteilt. Im euchromatischen Nukleus sind einzelne Nukleoli zu sehen. Der Blutausstrich wurde am 19.11.1998 von dem Dallschaf KN12 im Zuge einer Chlamydienimpfung angefertigt.

Neutrophile Granulozyten

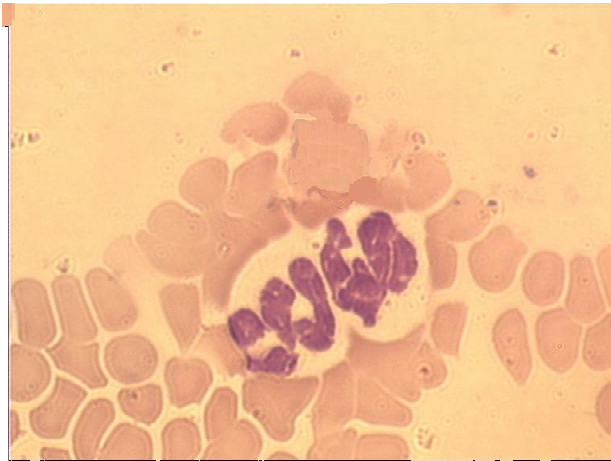


Abb. 175 Neutrophiler des Dallschafs

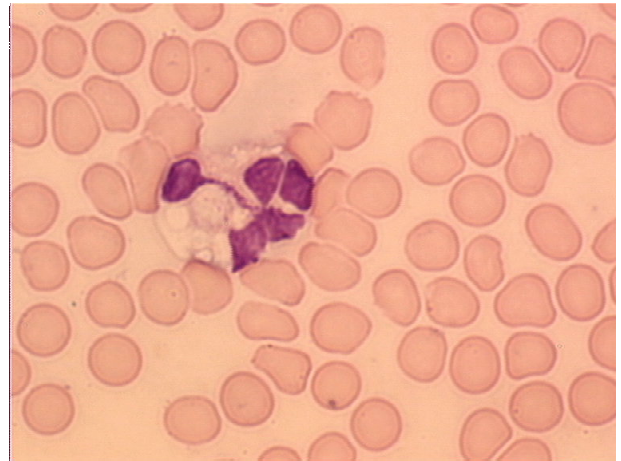


Abb. 176 Neutrophiler des Dallschafs

Die neutrophilen Granulozyten des Dallschafs sind mehrfach segmentiert. Meist sind es vier oder fünf Segmente. Bildnummer 175 zeigt zwei polymorphkernige Zelle nebeneinander. Bildnummer 176 stellt einen übersegmentierten Granulozyten dar.

Der linke Ausstrich ist am 28.01.1999 im Rahmen einer Chlamydienimpfung von Dallschaf Nr. 2 gemacht worden.

Eosinophile Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten des Dallschafs besitzen einen nur selten und meist auch nur schwach segmentierten Nukleus. Die sich gut abgrenzenden Granula füllen die Zelle nicht ganz aus. Im Euchromatin dieser Zelle sind zwei Nukleoli besonders gut sichtbar.

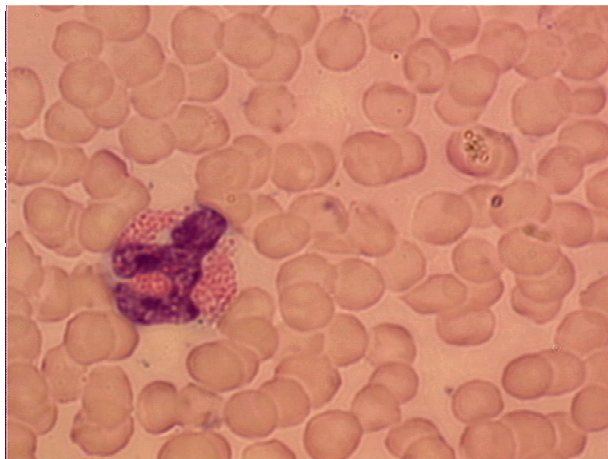


Abb. 177 Eosinophiler des Dallschafs

Basophile Granulozyten

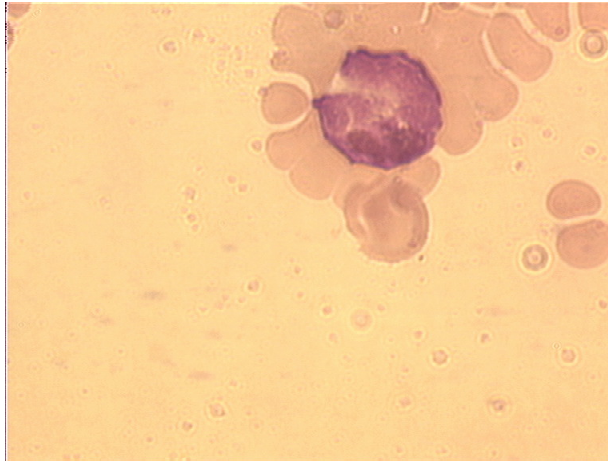


Abb. 178 Basophiler des Dallschafs

Die basophilen Granulozyten des Dallschafs sind nicht reich an Granula. Sie lagern sich bevorzugt an den Kern an, so daß dieser Zelltyp nur bei sehr sorgfältiger Arbeit ausgezählt werden kann. Der Kern ist nicht so stark und häufig segmentiert wie bei den neutrophilen Granulozyten.

Lymphozyten

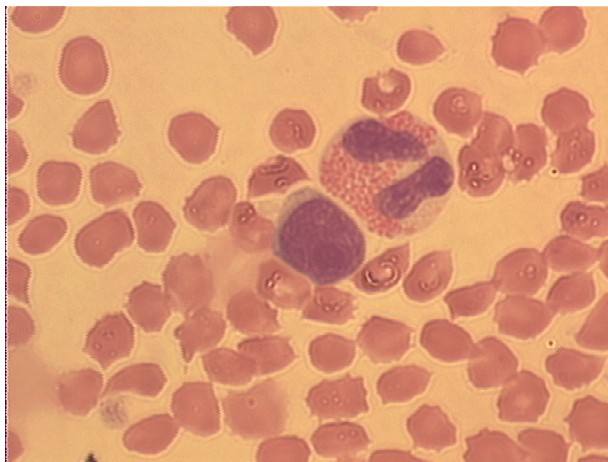


Abb. 179 Lymphozyt des Dallschafs

Die naiven Lymphozyten des Dallschafs sind relativ groß und besitzen einen für diese Zellart breiten Zytoplasmasaum. Im Zellkern ist ein einzelner Nukleolus zu sehen. Rechts ist ein eosinophiler Granulozyt im Bild (Abb. 179), dessen Kern zweigeteilt ist. Die Erythrozyten zeigen einen Artefakt.

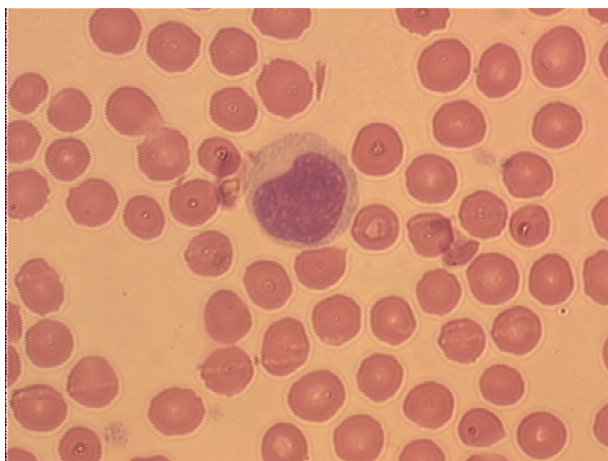


Abb. 180 Lymphozyt des Dallschafs

Bei den Effektorzellen des Dallschafs ist der Zytoplasmasaum verbreitert und etwas heller. Im aktiven Euchromatin sind mehrere Nukleoli vorhanden.

5. Diskussion

In dieser Arbeit wird erstmals die Morphologie der Blutzellen von 19 ausgewählten pflanzenfressenden Tieren aus dem Leipziger Zoo dokumentiert. Die Blutausstriche wurden explizit in Form eines Atlas zusammengestellt. Dabei wurden die Präparate mit Hilfe einer computergestützten Bildanalyse dokumentiert. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß Bilder schnell erstellt und verglichen werden können. Zudem können die Bilder leicht nachbearbeitet werden, sowie platz- und kostensparend archiviert werden. Dem gegenüber ist zu sagen, daß die Bilder eine nicht so große Auflösung haben wie herkömmlichen Belichtungsfilme. Die moderne Digitalfotografie ist der Belichtungsfilmfotografie in der Auflösung fast ebenbürtig und diesen Nachteil gleicht sie durch ihre vielfältigen Möglichkeiten wieder aus. Als Dateiformat ist JPEG gewählt worden, das im Internet eines der Standardformate darstellt. Dabei handelt es sich um ein Komprimierverfahren, ohne daß eine Darstellung im Internet nicht möglich ist, da die Bilder vom Datenvolumen zu groß wären.

Ziel der Arbeit ist es, dem untersuchenden Praktiker eine Vergleichsmöglichkeit in Form eines Atlases für die tägliche Praxis zu geben, mit dem er seine Befunde schneller und sicher auswerten kann. Aus diesem Grund wurden die Aufnahmen so gemacht, wie sie dann auch bei üblicher Färbemethode unter einem Lichtmikroskop mit Ölimmersion zu sehen sind. Bewusst wurde deshalb auch auf Spezialfärbungen verzichtet.

Einschränkend muss gesagt werden, daß es sich um Tiere handelte, die nicht in ihrer natürlichen Umgebung gehalten wurden. So kann es unter Umständen zu geringfügigen Abweichungen kommen, wenn beispielsweise Blutausstriche von Tieren aus freier Wildbahn mit den vorliegenden Ergebnissen verglichen werden sollen. Hierbei ist vor allem das konstante Futterangebot und die medizinische Überwachung und Versorgung im Zoo zu berücksichtigen und im Gegensatz dazu das oftmals andersartige und zeitweise mangelhafte Futter und die fehlende medizinische Versorgung in der freien Natur. Faktoren wie Alter, Geschlecht und Jahreszeit (HAWKEY 1984), aber auch die Fütterung, Klima und Luftdruck wirken sich ebenfalls auf die Gestalt der Blutzellen aus.

Weiterhin ist die Zahl der Tiere und der Präparate beschränkt, so daß eine statistisch gesicherte Aussage nicht getroffen werden kann. Dies ist auch aus den oben genannten Gründen sehr schwierig.

Von besonderer Bedeutung ist in der Diagnostik der Blutzellen die Zellzahl. Diese verändert sich zum Beispiel bei Krankheiten oder Stress. Da es sich bei den Präparaten vielfach um Blut von kranken Tieren handelt, ist es nicht möglich, physiologische quantitative Werte zu ermitteln. Auch die Narkose und die Gefangenschaft haben Auswirkungen auf die Anzahl der Blutzellen (KOCK et al. 1999; HAWKEY et al. 1983).

Erythrozyten

Die Morphologie der Erythrozyten der hier beschriebenen Tierarten unterscheidet sich vor allem in der Größe der Zellen und deren unterschiedlichen Neigung zu Artefakten. So besitzen die Elefanten und die Giraffen die größten roten Blutzellen, demgegenüber haben die kleinen Wiederkäuer die kleinsten Zellen. Dies ist artspezifisch und hat bisher noch ungeklärte physiologische Hintergründe. Bekannt ist, daß Tiere, die aus höhergelegenen Regionen stammen, in denen die Sauerstoffdichte in der Luft geringer ist, meist kleinere Erythrozyten besitzen, dafür in einer größeren Anzahl. Dadurch verändert sich das gesamte Volumen der roten Blutzellen nicht, jedoch nimmt die Oberfläche zu (HAWKEY u. DENNETT 1990). Das Verhältnis zwischen Zahl und Größe der Erythrozyten ist bei den Säugetieren annähernd gleich. Das heißt, daß Tiere mit kleinen Erythrozyten, wie beispielsweise die Ziege, mehr Erythrozyten besitzen, als der Elefant.

Die roten Blutzellen der hier untersuchten Beuteltiere sind erstaunlich groß. Damit verbunden ist eine Neigung zur Targetzellbildung. Die Erythrozyten erscheinen im Blutaussstrich als rosa Zellen mit unregelmäßigen Formen von länglich bis rund (HAWKEY u. DENNETT 1990). Es befinden sich bei Beuteltieren häufig eine geringe Anzahl von Howell-Jolly-Körperchen in den Erythrozyten. Diese Kernreste werden öfter bei Beuteltieren gefunden (COHEN et al. 1990), vor allem in den ersten 6-8 Tagen nach der Geburt. Am Tag der Geburt sind nahezu 100% kernhaltige Zellen im Blut der neugeborenen Kängurus, 2-3 Tage nach der Geburt noch 50% kernhaltige Zellen und nach ca. 6-8 Tagen bis zu 90% kernlose Erythrozyten nachweisbar.

Die Erythrozyten der Equiden neigen zu geldrollenähnlicher Lagerung benachbarter Erythrozyten im Blutaussstrich. Dies macht die Beurteilung der Zellen manchmal unmöglich. Das gleiche gilt auch für die Damagazelle und den Leierhirsch (HAWKEY u. DENNETT 1990).

Eine möglichst optimale Probengewinnung und Bearbeitung minimiert das Risiko zu diesem Artefakt. Dieses Phänomen wird „rouleau formation“ genannt. Synonym kann man auch von Rouleau-Bildung sprechen. Pathologisch kommt dieses häufig bei Paraproteinämien vor, die beispielsweise bei einem Plasmozytom oder Makroglobulinämien entstehen

(PSCHYREMBEL 1996).

Die Erythrozyten des Elefanten sind außergewöhnlich groß. Der Elefant besitzt mit 9,1µm im Durchschnitt die größten Erythrozyten aller Landsäugetiere (HAWKEY u. DENNETT 1990). Rote Blutzellen des Elefanten sind im luftgetrockneten Blutaussstrich häufig als Targetzellen zu sehen (HAWKEY u. DENNETT 1990). Sie bilden einen äußeren Ring um ein optisch dichtes Inneres, dazwischen liegt ein aufgehellter Hof. Die Ähnlichkeit zu einer Zielscheibe verlieh diesem Artefakt seinen Namen. Diese Erscheinung wird mit der Größe der Zellen in Verbindung gebracht. Nach HAWKEY u. DENNETT (1990) ist auch eine Geldrollenbildung nicht selten.

Der Yak hat erstaunlich große Zellen. Dies verwundert, da dieses Tier an große Höhen adaptiert ist. Diese Zellen lassen sich sehr gut anfärben. In der Gruppe der Klauentiere haben die Browser die kleinsten roten Blutzellen.

Die Kameliden nehmen mit ihren elliptischen Erythrozyten eine Sonderstellung ein. Diese Eigentümlichkeit besitzen sowohl die Altwelt- wie auch die Neuweltkamele. In dieser Arbeit sind die Zellen des Alpakas, des Guanakos und des Trampeltiers dokumentiert und kurz beschrieben. Bei Wasserverlust und der damit einhergehenden Bluteindickung sind die elliptischen Erythrozyten statisch den rund-bikonkaven Zellen überlegen. Dies gilt hinsichtlich der Lebensdauer, der Form und der osmotischen Toleranz (SMITH et al. 1979; LIVNE u. KUIPER 1973; KHODADAD u. WEINSTEIN 1983; COHEN 1983; KANEKO u. CORNELIUS 1962). In der Literatur wird an mehreren Stellen auf das Auftreten von Cabot-Ringen in den Erythrozyten von gesunden Kameliden hingewiesen. Das sind fadenartige Ringe und Windungen, die vermutlich Artefakte darstellen und denaturierte Membranproteine sind (HAWKEY u. DENNETT 1990). Außerdem wurden noch Erythrozyten mit Hämoglobin-Kristallen gefunden, welche die Struktur der Erythrozyten leicht verformen (VAN HOUSTEN et al. 1992). Beide Veränderungen wurden bei gesunden erwachsenen Kameliden nachgewiesen.

Die Erythrozyten von Mähnspringer und Zwergmuntjak neigen zur vermehrten Sichelzellenbildung beim Präparieren. Dies ist eine Folge von Hämoglobinvarianten, die bei Sauerstoffanreicherung unlösliche Takoide bilden. Mehrere unterschiedliche sichelzellbildende Hämoglobine sind beschrieben worden, die sich allesamt vom menschlichen HbS unterscheiden. Auch dies ist ein Artefakt, das vor allem bei Sauerstoffzutritt bei der Trocknung der Präparate entsteht (HAWKEY u. DENNETT 1990).

Nicht selten sind Howell-Jolly-Körperchen (englisch: Howell-Jolly bodies) bei den Erythrozyten zu sehen. Dabei handelt es sich um kleinere Kernreste in Erythrozyten. Diese sind ca. 0,5 µm groß und stellen ein punktförmiges, meist exzentrisch gelegenes Gebilde dar. Sie kommen bei Jungtieren nach Splenektomie, bei Hyposplenismus, bei hämolytischer und megaloblastischer Anämien gehäuft vor. Auch nach radioaktiver Bestrahlung sind diese vermehrt gesehen worden. Benannt sind sie nach dem Entdecker Justin M. Jolly (1870-1950), er war Histologe in Paris (PSCHYREMBEL 1996).

Thrombozyten

Im Lichtmikroskop unterscheiden sich die Blutplättchen der einzelnen Tiere vor allem in der Größe und der Granulation. Im allgemeinen haben Tierarten mit kleinen Erythrozyten auch kleine Thrombozyten (HAWKEY u. DENNETT 1990). Die Größe ist auch abhängig von dem Funktionsstatus des Knochenmarks. Erhöhte Produktion führt zur Ausschüttung von größeren Thrombozyten. Dies hat sich in dieser Arbeit bestätigt. Anfärbbarkeit und Größe der Granula sind tierartlich unterschiedlich. So lassen sich zum Beispiel beim Elefanten undeutlich die α - und δ -Granula voneinander unterscheiden. Dies ist bei den meisten anderen hier untersuchten Tieren nicht möglich. Viele dieser Blutplättchen sind bereits vor der Fixierung auf dem Präparat koaguliert, so daß es meist unmöglich ist, einzelne Zellfragmente zu finden, um ihre Gestalt zu beurteilen. Selbst wenn die Zellen nicht aneinander liegen, kommt es zur Aktivierung und damit zu morphologischen Veränderungen. Diese Veränderungen lassen sich in der Praxis nicht umgehen. Die Blutplättchen und Monozyten der Beuteltiere sind morphologisch denen der Menschen sehr ähnlich (HAWKEY et al. 1982).

Die Blutplättchen des Elefanten sind mit einem mittleren Durchmesser von 2,15 µm größer als die des Menschen (LEWIS 1974). Im allgemeinen haben Tierarten mit großen Erythrozyten auch große Thrombozyten (HAWKEY u. DENNETT 1990).

Monozyten

Die Monozyten unterscheiden sich zwischen den Tierarten vor allem in ihren färberischen Eigenschaften. Das typisch graue Zytoplasma ist bei der einen Tierart gröber und bei der anderen feiner strukturiert. Dies ist von den Zellorganellen und deren Größe und Farbreaktion, aber auch vom Funktionsstatus der Zelle abhängig.

Sowohl der Asiatische als auch der Afrikanische Elefant besitzt beide Blutzellen, deren Kern sich in zwei oder auch drei Segmente teilt. Sie sind klein und besitzen kein monozytentypisches Zytoplasma. Daneben kommen aber auch typisch geformte Zellen im Blut des Elefanten mit einem Anteil innerhalb der Leukozyten von ca. 5% vor. Dadurch stellt sich die Frage, ob es sich tatsächlich um Monozyten handelt. Nach ihren

zytochemischen Färbereaktionen (HAWKEY u. DENNETT 1990; ALLEN et al. 1985; SILVIA u. KURUWITA 1993; KENDAL et al. 2001) werden diese Zellen den Monozyten zu geordnet. Bei Jungtieren und bei Tieren mit entzündlichen Erkrankungen ist die Zahl im peripheren Blut erhöht. Ihre Zahl liegt bei 30-60% im peripheren Blut gesunder Elefanten (HAWKEY u. DENNETT 1990). Bei der Giraffe und dem Spitzmaulnashorn finden sich bei der Lymphozytenfraktion stark eingeschnürte Lymphozytenkerne. Auch das Rote Riesenkänguru hat eingekerbte Lymphozytenkerne (HAWKEY u. DENNETT 1990). Eventuell handelt es sich beim Elefanten bei den als Monozyten deklarierten Zellen auch um Lymphozyten. Dies würde auch die Häufigkeit dieser Zellen im Blut erklären. Auch das Zytoplasma ist eher mit dem des Lymphozyten vergleichbar, als mit dem des Monozyten. Andere Autoren gehen davon aus. So kommt NIRMALAN (1967) auf einen Monozytenanteil im weißen Blutbild von durchschnittlich 3,9%, JAINUDEEN (1971) auf 5,3 % und RATNASOORIYA (1990) auf 1,0%. Diese Unterschiede verdeutlichen nochmals die Problematik. Bei der Beurteilung der Morphologie der Monozyten ist darauf zu achten, ähnlich wie bei den Lymphozyten, daß sowohl eine inaktive und wie auch eine aktive Form der Zellen zu finden ist. Während man die Lymphozyten in naive Lymphozyten und Effektorzellen einteilt, gibt es eine solche Einteilung bei den Monozyten nicht. Die aktivierte Form besitzt im Zytoplasma Vakuolen und unruhige, ausgefrante Zellränder. Der Kern hat vermehrt lockeres Euchromatin. Im Gegensatz dazu ist der Kern der ruhenden Zellen kompakt, und die gesamte Zelle ist kleiner (FUJINAMI et al. 1981).

Die Monozyten der Kameliden sind 5-12 µm groß (ABDO et al. 1989) und haben meist eine runde bis ovale Form. Der Nukleus liegt exzentrisch und ist hufeisen-, hantel- oder bohnenförmig. Das Zytoplasma ist groß und enthält zahlreiche Organellen, wobei besonders der Golgi Komplex auffällt. Sekretvesikel, Mikrotubuli, Mitochondrien, freie Ribosomen wenige Polysome und raues endoplasmatisches Retikulum sind zu sehen. Die meisten Organellen sind nicht flächenmäßig verteilt, sondern sind nahe am Kern angelagert im Bereich der Einbuchtungen und stehen so auch in Verbindung mit dem Kern.

Die Struktur der Monozyten entspricht weitgehend der von anderen Säugern, wobei der Durchmesser der Monozyten von Kameliden kleiner ist (ANDERSON 1966). Die Einbuchtung des Kerns ist auch untypisch für die meisten anderen Säuger. Nur beim Pferd wurde eine U-Form des Nukleus und beim Schwein eine gefaltete Form festgestellt (DELLMAN u. BROWN 1987; FAWCETT 1986).

Neutrophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten der einzelnen Tiere unterscheiden sich in der Art der Kernsegmentierung und der Granulation des Zytoplasmas. Besonders auffällig ist dies beim Zytoplasma der Neutrophilen des Elefanten ausgeprägt, die wegen der starken Farbreaktion einzelner Granula auch als Heterophile bezeichnet werden (TELL et al. 1999).

Bei starker Färbung zeigen die Neutrophilen des Moschustiers auch eine basophile Tüpfelung. Als weitere Besonderheit ist die Pelger-Huët-Kernanomalie des Spitzmaulnashornbullens Jasper zu erwähnen. Diese Kernanomalie wird in dieser Arbeit das erste Mal bei einem Spitzmaulnashorn beschrieben. Beim weiblichen Säugetier wiesen die Kerne der neutrophilen Granulozyten trommelschlegelförmige Anhänge auf. Dabei handelt es sich um Reste des nicht gebrauchten X-Chromosoms. Bei der Geschlechtsbestimmung anhand des Blutausrichs ist jedoch vor voreiligen Aussagen zu warnen, denn manche Segmentierungen können diesen Anhängen sehr ähnlich sehen. So sind für ein Gutachten mehrere dieser Anhänge in einem Blutausrich zu suchen. Auch hier ist Erfahrung hilfreich.

Selten sind Döhlekörperchen (englisch: Doehle's inclusion bodies) zu sehen. Dabei handelt es sich um ovale, 1-3 µm große basophile, blasenartige Gebilde im Zytoplasma der neutrophilen Granulozyten. Sie kommen insbesondere bei schweren Infekten zum Beispiel Streptokokkenseptikämie und May-Hegglin-Anomalie vor. Die Ursache ist unbekannt, eventuell handelt es sich hierbei um Reifungsstörung des Zellplasmas. Benannt sie diese Erscheinungen nach ihrem Entdecker Karl G. Döhle (1855-1928), er war Pathologe in Kiel (PSCHYREMBEL 1996). Bei den Neutrophilen ist bemerkenswert, daß die verschiedenen Tiere unterschiedliche Segmentierungseigenschaften des Kerns aufweisen. Dies bereitet bei der Altersbestimmung der Zellen Schwierigkeiten. Der Kern ist als übersegmentiert zu bezeichnen, wenn dieser stark und häufig eingeschnitten ist. Dies ist wichtig bei der Beurteilung des Blutbildes.

Die Neutrophilen von Kameliden sind in der Literatur als runde oder ovale Scheiben beschrieben, deren Größe zwischen 7,5-10 µm liegt (ALI et al. 1989). Sie besitzen einige Pseudopodien unterschiedlicher Länge, die sich in den extrazellulären Raum erstrecken.

Der Nukleus ist 1- bis 4mal gelappt. Diese Unterteilungen sind durch schmale Stränge miteinander verbunden, wobei der perinukleäre Raum gut abgrenzbar ist. Das Zytoplasma ist angefüllt mit einer Reihe unterschiedlicher Granula, die sich hinsichtlich Gestalt, Größe und Zusammensetzung voneinander unterscheiden (ALI et al. 1989). Es befinden sich zwischen 118-127 Granula in einem Granulozyten. Die neutrophilen Granulozyten sind kleiner als bei anderen Spezies und beim Menschen (DELLMAN u. BROWN 1987; FAWCETT 1986).

HAWKEY u. DENNETT (1990) beschreibt in einer Quelle einen Neutrophilen eines Hausyaks. Er zeigt hier einen stark segmentierten Kern, der mehrfach gelappt ist. Das Zytoplasma erscheint leicht granuliert.

Tabelle 2 Beobachtungen an reifen segmentkernigen neutrophilen Granulozyten

Segmentierung:	Häufigkeit	Grad
Bennetkänguru	oft	stark
Rotes Riesenkänguru	oft	stark
Grevy-Zebra	unruhiges Band	gering
Spitzmaulnashorn	Pelger-Huët-Kernanomalie	nicht zu beurteilen
Elefant	oft	mittel
Hirscheber	selten	gering
Zwergmuntjak	wenig	stark
Moschustier	bandartig	mittel
Burma-Leierhirsch	selten, bandförmig	ruhig, gering
Trampeltier	wenig, bandartig	stark
Alpaka	oft, bandartig der Rest	stark
Guanako	3-4, Rest bandartig	stark
Rotschild's Giraffe	3-4	stark
Damagazelle	oft	stark
Säbelantilope	selten	stark
Anoa	gering	stark
Hausyak	oft	stark
Mähnenspringer	bandartig	gering
Dallschaf	oft, 4-5	stark

Eosinophile und basophile Granulozyten

Die Eosinophilen unterscheiden sich nicht nur in der Größe der Zelle, sondern auch in der Größe der Granula. Starke Abweichungen ergeben sich auch in der Anfärbbarkeit und Anzahl der Granula. Gemeinsam haben die Eosinophilen der untersuchten Tiere einen nicht so häufig und stark segmentierten Kern wie die neutrophilen Granulozyten.

Tabelle 3 Menge der eosinophilen Granula und deren Verteilungsdichte im Zytoplasma

	Menge an Granula	Ausfüllung des Zytoplasmas
Bennetkänguru	viele	völlig ausgefüllt
Rotes Riesenkänguru	viele	völlig ausgefüllt
Grevy-Zebra	wenige aber sehr große	nicht ganz ausgefüllt
Spitzmaulnashorn	viele	ganz ausgefüllt
Elefant	viele	nicht ganz ausgefüllt
Hirscheber	viele große	ganz ausgefüllt
Zwergmuntjak	wenige	gleichmäßig verteilt
Moschustier	mittel	gleichmäßig verteilt
Burma-Leierhirsch	viele	ganz ausgefüllt
Trampeltier	wenige	nicht ganz ausgefüllt
Alpaka	viele	nicht ganz ausgefüllt
Guanako	sehr wenige	nur teilweise ausgefüllt
Rotschild's Giraffe	viele	ganz ausgefüllt
Damagazelle	mittelmäßig viele	nicht ganz ausgefüllt
Säbelantilope	mittel	nicht ganz ausgefüllt
Anoa	wenige	nicht ganz ausgefüllt
Hausyak	wenige	Zu Inseln zusammengelagert
Mähnenspringer	mittel	nicht ganz ausgefüllt
Dallschaf	wenige	nicht ganz ausgefüllt

Auch bei den Basophilen unterscheiden sich die Zellen der einzelnen Tierarten in der Größe der Zelle und Erscheinung ihrer Granula, wobei hier noch stärker die Verteilung der Granula eine Rolle spielt. Bei diesen Zellen ist der Kern bei manchen Tierarten von Granula gänzlich überlagert.

Basophile Granulozyten der Kamele sind nach einer Untersuchung des Camel Research Centers in Al-Ahsa 8-10 µm groß. Sie sind in ihrer Form rund bis oval und haben Pseudopodien unterschiedlicher Länge; die meisten sind jedoch kurz.

Der Nukleus ist meist zweigeteilt oder bis zu viermal geteilt. Die Kernteile sind über dünne Stränge miteinander verbunden und von einem gut abgrenzbaren perinukleären Raum umgeben. Der Kern hat zusätzlich zu den bis zu vier Kernteilen noch Einschnürungen oder eine irreguläre Gestalt. Das Chromatingerüst ist locker und von geringer elektronischer Dichte

(ALI et al.1990).

Im Zytoplasma befinden sich auch verschiedene Granula, wobei die Granulazahl 55-95 je Granulozyt beträgt. Die meisten Granula sind kugelig bis oval und von einer Membran umgeben. Die basophilen Granulozyten der Kameliden sind wie auch die Lymphozyten und Monozyten kleiner als bei anderen Säugetieren (DELLMAN u. BROWN 1987; FAWCETT 1986).

Untypisch ist auch der unregelmäßig gelappte Kern mit gut abgrenzbarem Peripherraum. Diese Besonderheit ist nur noch bei den neutrophilen Granulozyten der Kameliden bekannt (ALI et al. 1989).

Tabelle 4 Erscheinungsbild der basophilen Granula und deren Verteilung im Zytoplasma insbesondere im Bezug auf den Kern.

	Granula	Verteilung im Zytoplasmas
Bennetkänguru	klein, undeutlich	verdecken den Kern
Rotes Riesenkänguru	viele	ist völlig ausgefüllt
Grevy-Zebra	undeutlich	verdecken Kern nicht
Spitzmaulnashorn	undeutlich	verdecken den Kern
Elefant	große	lagern sich an Kern an und verdecken diesen
Hirscheber	wenige, kleine	verdecken Kern nicht
Zwergmuntjak	deutliche	verdecken Kern nicht
Moschustier	große	verdecken den Kern
Burma-Leierhirsch	Sehr wenige, kleine	gleichmäßig verteilt
Trampeltier	groß	verdecken den Kern
Alpaka	große und stark anfärbbar	verdecken Kern nicht
Guanako	große	verdecken den Kern
Rotschild's Giraffe	große	verdecken den Kern
Damagazelle	wenige, kleine	lagern sich an Kern an
Säbelantilope	undeutliche	lagern sich an Kern an und verdecken diesen
Anoa	große	lagern sich an und auf den Kern
Hausyak	undeutlich	verdecken den Kern
Mähnenspringer	undeutliche, kleine	verdecken den Kern
Dallschaf	wenige, kleine	lagern sich an Kern an

Lymphozyten

Die Lymphozyten der einzelnen Tiere unterscheiden sich vor allem in der Breite des Zytoplasmasaums. Bei Giraffe, Spitzmaulnashorn, Rotem Riesenkänguru und eventuell beim Elefanten besitzen manche Lymphozytenkerne Einkerbungen. Wie oben bereits erwähnt, gibt es vielleicht beim Elefanten die tierartliche Besonderheit der gelappten Kerne, wobei sich diese nie ganz teilen, sondern es bleiben zwei, manchmal auch drei Kernsegmente (HAWKEY u. DENNETT 1990) immer durch eine dünne Chromatinbrücke miteinander verbunden.

Im zirkulierenden Blut unterscheidet man zwischen kleinen und großen Lymphozyten.

Große Lymphozyten weisen zum Teil auch zytoplasmatische Azurgranulation auf, die zahlreich und relativ grob erscheint. Der Zytoplasmasaum ist breit und teilweise perinukleär aufgeheilt. Dabei kann es sich um T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen oder Nullzellen handeln (GROSSI et al. 1978).

Aufgrund ihres Funktionsstatus werden die kleinen Lymphozyten auch naive Lymphozyten genannt, da sie noch keinen Antigenkontakt hatten. Dementsprechend werden die großen Lymphozyten als Effektorzellen bezeichnet, um ihre Funktion als aktivierte Lymphozyten hervorzuheben. Dabei handelt es sich im Blut um Lymphoblasten (JANEWAY 1997).

Obwohl Plasmazellen fast ubiquitär zu finden sind, kommen sie nur sehr selten im zirkulierenden Blut vor. Sie sind normalerweise im Knochenmark zu finden und haben ein charakteristisches basophiles Zytoplasma und einen exzentrisch gelagerten Kern. Dieser weist eine Radspeichenstruktur auf. Die Zellgröße schwankt zwischen 14-20 µm.

NK-Zellen spielen unter anderem eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von bestimmten Tumorzellen, sowie bei der angeborenen Immunität gegen Viren und andere intrazelluläre Krankheitserreger zum Beispiel Herpesviren und *Listeria monocytogenes* (JANEWAY 1997).

Die Lymphozyten der Kamele werden in der Literatur allgemein als oval bis kugelförmige Zellen beschrieben, deren Größe zwischen 4-8 µm liegt (ABDO et al. 1988). Der Nukleus erscheint oval oder kugelförmig und enthält einen hohen Prozentsatz von Euchromatin.

Es bleibt weiteren Untersuchungen überlassen, sich mit den Stammzellen der Zootiere zu befassen. Eine Studie über die Morphologie der Blutzellen der Karnivoren und der Vögel ist zur Zeit in Arbeit.

6. Zusammenfassung

Karsten Stief

Morphologie der Blutzellen ausgewählter pflanzenfressender Zootiere

Aus dem Zoologischen Garten Leipzig

Juni 2002

132 Seiten, 180 Abbildungen, 4 Tabellen, 304 Literaturangaben.

Aufgabe dieser Arbeit war es zu klären, welche morphologischen Besonderheiten es bei den Blutzellen der untersuchten Spezies gibt und diese zu beschreiben. Im Ergebnis der Arbeit wird ein Atlas zur lichtmikroskopischen Morphologie der Blutzellen von 19 ausgewählten herbivoren Zootierarten vorgelegt. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Präparaten zu gewährleisten, wurden die Blutausrichte mit der üblichen Giemsa-Färbung gefärbt. Die Dokumentation der Befunde erfolgte mit dem computergestützten Bildanalysesystem.

Anhand der Abbildungen und der zugehörigen Beschreibung der Befunde lassen sich die Zellen der untersuchten Tiere nicht nur in die einzelnen Zellgruppen einordnen; es können auch Aussagen über ihren Funktionsstatus getroffen werden. Dies ist vor allem bei den neutrophilen Granulozyten interessant, aber auch bei den Lymphozyten, den Monozyten und so wie auch bei den in geringer Zahl vorkommenden granulierten Lymphozyten.

Tierartliche Unterschiede bestanden vor allem bei den eosinophilen und basophilen Granulozyten, z.B. bei der Anzahl und Verteilung der Granula oder im Bezug auf die Anfärbbarkeit der einzelnen Zellbestandteile. Dies wurde zur besseren Übersicht noch einmal in Tabellen zusammengefasst. So besitzen die eosinophilen Granulozyten der Kängurus sehr viele Granula, die das Zytoplasma vollständig ausfüllen. Dem gegenüber besitzen diese Blutzellen beim Guanako nur sehr wenige Granula. Beim Asiatischen Elefanten und beim Mähnspringer werden die Zellkerne der basophilen Granulozyten von den Granula vollständig verdeckt. Beim Asiatischen Elefanten treten Zellen auf, deren Zuordnung noch nicht endgültig getroffen werden kann. Howell-Jolly-Körperchen bei den Erythrozyten und Trommelschlägelfortsätze an den Kernen der neutrophilen Granulozyten der weiblichen Tiere wurden bei allen Spezies gleichermaßen gesehen. Auch wiesen einige Tiere Besonderheiten auf, z.B. wurde das erste Mal die Pelger-Huët-Kernanomalie bei einem Spitzmaulnashorn beschrieben.

6.1 Summary

Karsten Stief

Morphology of blood cells of selected herbivorous zoo animals

Zoological Garden Leipzig

June 2002

132 pages, 180 figures, 4 tables, 304 references.

The major goal of this work was to investigate and categorise the special morphological features of blood cells drawn from nineteen herbivorous animal species. As a result of the investigations an atlas will be presented to this area of research, including a comprehensive catalogue of the light microscopic morphology of animal blood cells; herewith offering an important tool for actual research projects in the field of clinical diagnostics. The blood samples were evaluated by common Giemsa staining to keep results comparable to previous studies. The analysis was supported by a computer aided light microscope system including pattern recognition software.

The cell groups of the investigated species can be classified according to their outer appearance and the corresponding descriptions of the findings; statements about their state of function were possible as well. Especially the neutrophilic granulocytes appeared most interesting in this way, followed by lymphocytes, monocytes and, though in lower numbers, granulated lymphocytes. Considerable differences were found between blood cells of the different species investigated, e.g. quality and quantity of the cell granules or the staining ability of different cell components.

For a better understanding see all data arranged in a table. It was observed that the granules of the eosinophilic granulocytes of the kangaroo fill the cytoplasm completely, whereas cells of the guanacos possess only few granules. On the other hand the nuclei of the basophilic granulocytes of the Asian elephant and the Barbaran sheep are entirely covered with granules. In case of the Asian elephant limits of categorisation of certain cells occur. All species equally show Howell- Jolly bodies in their erythrocytes, and drumstick-like processes could be found at the nuclei of neutrophilic granulocytes of female animals. For the first time the Pelger-Huët nucleus anomaly was described for a black rhinoceros.

7. Literaturverzeichnis

Abdo, M. S., A. M. Ali, A. E. Aly, M. M. Hassanian, T. Guha u. F. Prentis (1989):

Ultrastructure of the camel monocyte.

Z. Mikrosk.-Anat. Forsch. 103(2), 345-349

Abdo, M.S., A. E. Aly, M. M. Hassanian, T. Guha u. P. F. Prentis (1988):

The relationship between ultrastructure and function of formed elements in camel blood.

2. the lymphocytes.

Z. Mikrosk.-Anat. Forsch. 102(4), 598-603

Abdurahman, O. S., R. Cooray u. S. Bornstein (1992):

The ultrastructure of cells and cell fragments in mammary secretions of camelus bactrianus.

J. Vet. Med. 9, 648-655

Abramson, S., R. G. Miller u. R. A. Phillips (1977):

The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems.

J. Exp. Med. 145, 1567-1579

Adams, D. O., u. T. A. Hamilton (1984):

The cell biology of macrophage activation.

Ann. Rev. Immunol. 2, 283-318

Adams, D. O., W. J. Johnson u. P. A. Marino (1982):

Mechanisms of target recognition and destruction in macrophage-mediated tumor cytotoxicity.

Fed. Proc. 41, 2212-2221

Adams, W. H., I. L. Graves u. S. Pyakural (1975):

Hematologie on the yak.

Soc. Exp. Biol. Med. 148, 701-705

Adamson, J. W., u. P. W. Fialkow (1963):

The pathogenesis of myeloproliferative syndromes.

Brit. J. Hematol. 38, 299

Agosti, J. N., G. H. Ayars, L. C. Altman, S. J. Klebanoff, G. J. Gleich u. D. A. Loegering (1985):

Eosinophile peroxidase (EPO)-hydrogen peroxidase (H₂O₂)-halide mediated pneumocyte injury.

Ann. Allergy. 55, 251

Ali, A.M., M. S. Abdo, M. M. Hassanain, K. Z. Soliman u. P. F. Prentis (1989):

Fine structure of the camel neutrophilic granulocytes with special reference to its function.

Z. Mikrosk.-Anat. Forsch. 103, 985-992

Ali, A.M., M. S. Abdo u. P. F. Prentis (1990):

Ultrastructure of camel basophilic granulocytes with special reference to its functions,

Z. Mikrosk.-Anat. Forsch. 104(5), 762-768

Allen, J., E. Jacobson, J. Harvey u. W. Boyce (1985):

Hematological and serum biochemical reference range in healthy African Elephants.

J. Zoo Anim. Med. 16, 98-101

Amann, R., u. H. Martin (1961):

Blut-Mastzellen und Heparin.

Acta Hematol. 25, 209

Anderson, D. R. (1966):

Ultrastructure of normal and leukemic leukocytes in human peripheral blood.

J. Ultrastruct. Res. Suppl. 9, 1-42

Athens, J.W., O. P. Haab, S. O. Raab, A. M. Mauer, H. Ashenbrucker, G. W. Cartwright u. M. M. Wintrobe (1961):

Leukokinetic studies: IV. The total blood circulating and marginal granulocyte pool and the granulocyte turnover rate in normal subjects.

J. Clin. Invest. 40, 989

Babior, B. M. (1984):

The respiratory burst of phagocytes.

J. Clin. Invest. 73, 599-601

Baehner, R., u. R. B. Johnston (1971):

Metabolic and bactericidal activities of human eosinophiles.

Brit. J. Hematol. 20, 277-285

Baggiolini, M. (1972):

The enzymes of the granules of polymorphonuclear leukocytes and their functions.

Enzyme. 13, 132-160

Bainton, D. F., u. M. G. Farquhar (1966):

Origin of granules in polymorphonuclear leukocytes: two types derived from opposite faces of the golgi-complex of developing granulocytes.

J. Cell. Biol. 28, 277-301

Bainton, D. F., J. L. Ulliyot u. M. G. Farquhar (1971):

The development of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes in human bone marrow.

J. Exp. Med. 134, 907-934

Banerjee, S., C. Ramesh u. - Tejinder (1962):

Hematological studies in the normal adult Indian Camel, Camelus Dromedarius.

Am. J. Physiol. 293, 1185-1187

Banks, V.J. (1981):

Applied Veterinary Histology,

Academic Press Williams and Wilkins, Baltimore. S.169

Barbour, E. K., N. H. Narbut, W. M. Frerichs, H. M. Al-Nakhil u. H. M. Al-Mukayei (1985):

Mastitis in Camelus Dromedarius in Saudi-Arabia.

Trop. Anim. Health. Prod. 17, 173-179

Basten, A. M., u. P. B. Beeson (1970):

Mechanism of eosinophilia: II. Role of the lymphocyte.

J. Exp. Med. 131, 1288-1305

Beller, D. I., u. E. R. Unanue (1982):

Reciprocal regulation of macrophage and t-cell function by way of soluble mediators.

Lymphokines. 6, 25

Benga, G., B. E. Chapman, C. H. Gallagher, D. Coopers u. P. Kuchel (1993):

NMR studies of diffusional water permeability of red blood cells from macropodid marsupials.

Comp. Biochem. Physiol., A104(4), 799-803

Berndt, M. C., u. D. R. Phillips (1981):

Purification and preliminary physicochemical characterization of human platelet membrane glycoprotein.

J. Biol. Chem. 256, 59-65

Bernstein, L. D., R. G. Andrews u. K. M. Zsebo (1991):

Recombinant human stem cell factor enhances the formation of colonies by CD34+ and CD34+lin cells, and the generation of colonyforming cell progeny from CD34+lin dells cultured with interleukin-3, granulocyte colony stimulating factor or granulocyte-macrophage colony stimulating factor.

Blood. 77, 2316-2321

Bessis, M. (1958):

L'ilot erythroblastique, unite fonctionnelle de lamoelle osseuse.

Rev. Hematol. 13, 8

Bessis, M. (1972):

Cellules du sang normal et pathologique.

Masson Editeurs, Paris S.116

Bessis, M. (1977):

Blood smears reinterpreted.

Springer Verlag, New York, Tokyo

Bessis, M., u. J. Breton-Gorius (1962):

Iron metabolism in the bone marrow as seen by electron microscopy: a critical review.

Blood. 19, 635

Bessis, M., u. J. Breton-Gorius (1964):

Le reticulocyte. Colorations vitales et microscopie electronique.

Nouv. Rev. Franc. Hematol. 4, 77

Bessis, M., u. M. Bricka (1952):

Aspect dynamique des cellules du sang. Son etude par microcinematographie en contraste de phase.

Rev. Hematol. 7, 407

Bessis, M., L.S. Lessin u. E. Beutler (1983):

Morphology of the erythron.

In: Willian, W. J., E. Beutler, A. J. Erslev u. M. A. Lichtman (Eds.):

Hematology.

McGraw-Hill Book, New York. S. 257

Bessis, M., u. J. Maigne (1970):

Le diagnostic des varietes de leucemies aigues par la reaction des peroxydases au microscope electronique. Son interet et ses limites.

Rev. Franc. Er. Clin. Biol. 15, 691-698

Bienenstock, J., u. A. D. M. Befus (1985):

Basophiles / mast cells in host defence.

Cornell University Ithaca, New York. S. 3-8

Bloom, B. R., u. J. R. David (1976):

In vitro methods in cell-mediated and tumor immunity.

Academic Press, New York

Bloom, W., u. G. W. Bartlemez (1940):
Hematopoiesis in young human embryos.
Am. J. Anat. 67, 21

Blunt, M. H., u. J. V. Evans (1963):
Changes in the concentration of potassium in the erythrocytes and in haemoglobin type in Merino sheep under a severe anaemic stress.
Nature (London). 200, 1215-1216

Boggs, D. R. (1975):
Physiology of neutrophil proliferation, maturation and circulation.
Clin. Hematol. 4, 535

Bolzt-Nitulescu, G., J. M. Plummer u. H. L. Spielberg (1982):
Fc-receptors for IgE on mouse macrophage-like cell lines.
J. Immunol. 128, 2265

Boyer, S. H., P. Hathaway, F. Pascasio, C. Orton, J. Bordley u. M. A. Naughton (1963):
Hemoglobins in sheep: multiple differences in amino acid sequences of three beta-chains and possible origins.
Science. 153, 1539-1543

Bradley, T. R., u. D. Metcalf (1966):
The growth of mouse bone marrow cells in vitro.
Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. 44, 287-299

Brandemark, P. I., u. U. Bagge (1983):
Intravascular rheology of erythrocytes in man.
Blood Cells. 3, 11

Brederoo, P., W. Th. Daems (1972):
Cell coat, worm-like structures, and labyrinths in guinea pig resident and exudate peritoneal macrophages, as demonstrated by an abbreviated fixation procedure for electron microscopy.
Z. Zellforsch. 126, 135-156

Brown, M. S., u. J. L. Goldstein (1983):

Lipoprotein metabolism in the macrophage: implication for cholesterol depositions arteriosclerosis.

Ann. Rev. Biochem. 52, 223-261

Broxmeyer, H. E. (1991):

Self-renewal and migration of stem cells during embryonic and fetal hematopoiesis, important, but poorly understood events.

Blood Cells. 17, 282-286

Buckingham, J. C. (1987):

A role for leucocytes in the control of adrenal steroidogenesis.

Docr. 11, 1-2

Butterworth, A. E., J. R. David, D. Franks, A. A. F. Mahmoud, P. H. David, R. F. Sturrock u. V. Houba (1977):

Antibody-dependent eosinophil-mediated damage to ⁵¹Cr-labelled schistosomula of *Schistosoma Mansoni*: damage by purified eosinophils.

J. Exp. Med. 145, 136-150

Castoldie, G. L. (1965):

I fenomeni rigenerativi midollari dopoantimitotici.

Min. Med. 57, 1102

Castoldie, G. L., u. E. Beutler (1990):

Erythrozyten

In: D. Zucker-Franklin: Atlas der Blutzellen – Funktion und Pathologie.

2. Aufl. Urban u. Schwarzenberg Verlag, Stuttgart, New York, Bd 1, S. 50-155

Celada, A., P. W. Gray, E. Rinderknecht u. R. D. Schreiber (1984):

Evidence for a gamma-interferon receptor that regulates macrophage tumoricidal activity.

J. Exp. Med. 160, 55-74

Chamberlain, J. K., u. M. A. Lichtman (1978):

Marrow cell egress: specificity of the site of penetration into the sinus.

Blood. 52, 959-968

Chen, S. T., u. M. I. Barnhard (1977):

Platelet-vessel wall interaction after glycohydrolase treatment.

Scan. Electr. Microsc. 2, S. 485

Cheryk, L. A., P. A. Gentry, T. Bast u. S. Yamashiro (1998):

Alterations in blood platelets morphology during aggregate formation in the Asian Elephant.

J. Zoo Wildl. Med. 29(2), 177-182

Clark, S. L. (1973):

The intrathymic environment.

Contemp. Top. Immunobiol. 2, 77

Clausen, B. (1981):

Survey for trypanosomes in black rhinoceros.

J. Wildl. Dis. 17, 581-586

Clement, L. T., C. E. Grossi u. G. L. Gartland (1984):

Morphologic and phenotypic features of the subpopulation of Leu 2+ cells that suppress B-cell differentiation.

J. Immunol. 133, 2461-2468

Cohen W. D. (1983):

The molecular organisation of the red cell membrane skeleton.

Semin. Hematol. 20, 141-158

Cohen, W. D., M. F. Cohen, C. H. Tyndale-Biscoe, J. L. VandeBerg u. G. B. Ralston (1990):

The cytoskeletal system of mammalian primitive erythrocytes: studies in developing marsupials.

C. Mot. Cyto. 16(2), 133-145

Cohen, W. D., u. N. B. Terwilliger (1979):

Marginal bands in camel erythrocytes.

J. Cell Sci. 36, 97-107

Cohn, Z. A., u. S. I. Morse (1960):

Functional and metabolic properties of polymorphonuclear leukocytes. Observations on the requirements and consequence of particle ingestion.

J. Exp. Med. 111, 667

Coletta, M., B. Ciardina, G. Amiconi, P. Gualtiere, A. Benedetti u. M. Brunori (1985):

Kinetics of the reaction of intraerythrocytic hemoglobin by single cell microspectroscopy: effect of shape and osmolarity.

FEBS Lett. 190, 217-220

Cooper, M. D. (1981):

Pre-B-cells: normal and abnormal development.

J. Clin. Immunol. 1, 81

Cooper, M. D., P. Haber, W. E. Gathings, M. Mayumi, T. Kuritani u. D. E. Briles (1983):

Deficient IgA synthesis viewed in the context of normal IgA B-cells.

Ann. New York Acad. Sci. 409, 461-468

Cooper, M. D., R. D. A. Peterson, M. A. South u. R. A. Good (1966):

The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken.

J. Exp. Med. 123, 75

Cooray, R., O. A. Sh. Abdurahaman, S. Bornstein., O. Homberg u. G. Aström (1997):

Respiratory burst activity of phagocytic cells isolated from the mammary glands and blood of camels.

J. Vet. Med. 44, 29-37

Cramer, E., E. B. Pryzwansky, J. L. Villeval, U. Testa u. J. Breton-Gorius (1985):

Ultrastructural localization of lactoferrin and myeloperoxidase in human neutrophils by immunogold.

Blood. 65, 423-432

Crofton, R. W., M. M. Diesselhoff u. R. van Furth (1978):

The origin, kinetics, and characteristics of the Kupffer cells in the normal steady state.
J. Exp. Med. 148, 1-17

Da Prada, M., u. A. Pletscher (1968):

Isolated 5-hydroxytryptamine organelles of rabbit blood platelets: physiological properties and drug-induced changes.
Brit. J. Pharmacol. 34, 591-597

Daems, W. T. H. (1968):

On the fine structure of human neutrophil leukocyte granules.
J. Ultrastruct. Res. 24, 343-348

Davis, W. C., L. R. Heirman, M. J. Hamilton, S. M. Parish, G. M. Barrington, A. Loftis u. M. Rogers (2000):

Flow cytometric analysis of an immunodeficiency disorder affecting juvenile Lamas.
Vet. Immunol. Immunopath. 74, 103-120

de Boisfleury, A., u. N. Mohandas (1977):

Antibody induced spherocytic anemia, II. Splenic passage and sequestration of red cells.
Blood Cells. 3, 197

Deglianoni, G., B. Perussia, I. Mangoni u. G. Trinchieri (1985):

Inhibition of bone marrow colony formation by human natural killer cells and by natural killer cell-derived colony-inhibition activity.
J. Exp. Med. 161, 1152-1168

Dellman, H., u. C. M. Brown (1987):

Textbook of veterinary histology,
Lea a. Febiger, Philadelphia

Dinareello, C. A. (1985):

An update on human interleukin-1: from molecular biology to clinical relevance.
J. Clin. Immunol. 5, 287-297

Ding-E Young, J., u. Z. A. Cohn (1986):

Cell-mediated killing: a common mechanism.

Cell. 46, 641

DiPersio, J. F., J. K. Brennan, M. A. Lichtman u. B. L. Speiser (1978):

Human cell lines that elaborate colony stimulating activity for the marrow cells of man and other species.

Blood. 51, 507

Dörner, P., u. M. R. Clemens (1997):

In: P. C. Ostendorf u. S. Seeber: Hämatologie und Onkologie,

Urban u. Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore. S.9-23

Downey, H. (1938):

Handbook of hematology.

P. B Hoeber, New York

Du Plessis, L., A. J. Botha u. K. Stevens (1999):

Morphology of Rhinoceros Platelets.

J. Morphol. 239, 245-253

Dvorak, A. M., H. F. Dvorak u. M. J. Karnovsky (1972):

Uptake of horseradish peroxidase by guinea pig basophilic leukocytes.

Lab. Invest. 26, 27-39

Dvorak, A. M., H. F. Dvorak, S. P. Peters, E. S. Shulman, D. W. MacGlashan, K. Pyne, S. V. Harvey, S. J. Galli u. L. M. Lichtenstein (1983):

Lipid bodies: Cytoplasmic organelles important to arachidonate metabolism in macrophages and mast cells.

J. Immunol. 131, 2965-2976

Dvorak, A. M., S. J. Galli, J. A. Marcum, G. Nabel, H. DerSimonian, J. Goldin, R. A. Monahan, K. Pyne, H. Cantor, R. D. Rosenberg u. H. F. Dvorak (1983):

Cloned mouse cells with natural killer function and cloned suppressor T- cells express ultrastructural and biochemical features not shared by cloned inducer T- cells.

J. Exp. Med. 157, 843

Egesten, A., J. Alumets., C. von Mecklenburg, M. Palmegren u. I. Olsson (1986):

Localization of the eosinophile cationic protein, the major basic protein and the eosinophile peroxidase in human eosinophiles by immunoelectron microscopic technique.

J. Histochem. Cytochem. 34, 1399-1403

Erslev, A. J., J. Caro, E. Kansu u. R. Silver (1980):

Renal and extrarenal erythropoietin production in anemic rats.

Brit. J. Hematol. 45, 65-72

Erslev, A. J., u. L.A. Kazal (1968):

Inactivation of erythropoietin by tissue homogenates.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 129, 845-849

Ezekowitz, R. A. B., J Austyn, P. D. Stahl u. S. Gordon (1981):

Surface properties of bacillus calmette-Guerin-activated mouse macrophages: reduced expression of mannose-specific endocytosis, Fc-receptors, and antigen F4/80 accompanies induction of Ia.

J. Exp. Med. 154, 60-76

Evans, J. V., H. Harris u. F. L. Warren (1958):

The distribution of hemoglobin and blood potassium types in British breeds of sheep.

Proc. R. Soc. Lond. 149, 249-262

Fauser, A.A. (1997) :

In: P. C. Ostendorf u. S. Seeber: Hämatologie und Onkologie.

Urban u. Schwarzenberg Verlag, München, Wien. S.1-8

Fausser, A. A., u. H. A. Messner (1979):

Identification of megakaryocytes, macrophages and eosinophils in colonies of human bone marrow containing neutrophilic granulocytes and erythroblasts.

Blood. 53, 1023-1027

Fawcett, O. W. (1986):

A textbook of Histology,

Saunders, Philadelphia. S. 44

Ferrarini, M., A. Cadoni, A. T. Franzi, C. Ghigliotti, A. Leprini, A. Zicca u. C. E. Grossi (1980):

Ultrastructure and cytochemistry of human peripheral blood lymphocytes. Similarities between the cells of the third population and Tg- cells.

Eur. J. Immunol. 10, 562-570

Fox, C. C., A. M. Dvorak, S. P. Peters, A. Kagy-Sobotka u. L. M. Lichtenstein (1985):

Isolation and characterization of human intestinal mucosal mast cells.

J. Immunol. 135, 483-491

Fried, W., u. C. W. Gurney (1968):

Regulation mechanism of the stem cell compartment.

J. Lab. Clin. Med. 71, 948-954

Fuerst, D. E., u. J. R. Jannach (1965):

Autofluorescence of eosinophils: a bone marrow study.

Nature. 205, 1333

Fujinami, N., D. Zucker-Franklin u. F. Valentine (1981):

Interaction of mononuclear leukocytes with malignant melanoma.

Lab. Invest. 45, 28-37

Fuks, A., u. D. Zucker-Franklin (1985):

Impaired Kupffer cell function precedes development of secondary amyloidosis.

J. Exp. Med. 161, 1013-1028

Ganong, W. F. (1985):

Review of Medical Physiology

12th ed., Lange Medical Publications, Los Altos, Calif. S.178

Gathings, W. E., A. R. Lawton u. M. D. Cooper (1977):

Immunofluorescent studies of development of pre-B-cells, B-lymphocytes and immunoglobulin isotype diversity in humans.

Eur. J. Immunol. 7, 804-810

Gharaibeh, N. S., u. N. M. Rawashdeh (1993):

Volume-dependent potassium transport in camel red blood cells.

Membr. Biochem. 10(2), 99-106

Gleich, G. J., u. C. R. Adolphson (1986):

The eosinophilic leukocyte: structure and function.

Adv. Immunol. 39, 177-253

Gleich, G.J., E. Frigas., D. A. Loegering, D. L. Wassom u. D. Steinmuller (1979):

Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein.

J. Immunol. 123, 2925-2927

Goetzl, E. J. (1983):

Leukocyte recognition and metabolism of leukotrienes.

Fed. Proc. 42, 3128-3131

Goetzl, E. J., u. K. F. Austen (1975):

Purification and synthesis of eosinophilotactic tetrapeptides of human lung tissue: identification as eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 72, 4123-4127

Gourdin, M. F., J. P. Farcet u. F. Reyes (1982):

The ultrastructural localization of immunoglobulins in human B cells of immunoproliferative diseases.

Blood. 59, 1132-1140

Graham, H. T., O. H. Lowry, F. Wheelwright, M. A. Lenz u. H. H. Parish (1955):
Distribution of histamine among leukocytes and platelets.
Blood. 10, 467

Greaves, M. F., J. J. T. Owen u. M. C. Raff (1973):
T- and B-Lymphocytes: their origins, properties and roles in immune responses.
Excerpta Medica, Amsterdam. S.124

Groopman, J. E., u. D. W. Golde (1981):
The histiocytic disorders: a pathophysiologic analysis.
Ann. Int. Med. 94, 95-107

Grossi, C. E., S. R. Webb, A. Zicca, P. M. Lydyard, L. Moretta, M. C. Mingari u. M. D. Cooper (1978):
Morphological and histochemical analysis of two human T-cell subpopulations bearing receptors for IgM and IgG.
J. Exp. Med. 147, 1405-1417

Grossi, C. E., A. Zicca, A. Cadoni, M. D. Mingari, A. Moretta u. L. Moretta (1983):
Ultrastructural characteristics of human T-cell clones with various cytolytic activities.
Eur. J. Immunol. 13, 670-677

Hamers, R., u. S. Muyldermans (1998):
Immunology of camels and Llamas.
In: P. P. Pastoret, P. Griebel, H. Bazin u. A. Govaerts (1998):
Handbook of Vertebrate Immunology.
Academic Press London, San Diego. S. 421-438

Hamilton, T. A., J. E. Weiel u. D. O. Adams (1984):
Expression of the transferrin receptor in murine peritoneal macrophages is modulated in the different stages of activation.
J. Immunol. 132, 2285-2290

Hardin, J. H., u. S. S. Spicer (1970):

An ultrastructural study of human eosinophil granules: maturational shapes and pyroantimonate reactive cation.

Am. J. Anat. 128, 283-310

Hatanaka, K., Y. Kitamura u. Y. Nishimune (1979):

Local development of mast cells from bone marrow-derived precursors in the skin of mice.

Blood. 53, 142-147

Hawkey, C. M., D. G. Ashton, M. G. Hart, R. N. Cindery u. D. M. Jones (1982):

Hematological findings in red-necked wallabies with necrobacillosis.

Res. Vet. Sci. 33, 290-294

Hawkey, C. M., D. G. Ashton, M. G. Hart, R. N. Cindery u. D. M. Jones (1983):

Normal und clinical hematology in the yak.

Res. Vet. Sci. 34, 31-36

Hawkey, C. M., u. T. B. Dennett (1990):

Farbatlas der Hämatologie – Säugetiere, Vögel und Reptilien.

Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover

Hawkey, C. M., M. G. Hart u. A. K. Fitzgerald (1984):

Hematological values in Mufflon (Ovis Musimon): influence of age, sex, season and vitamin E status.

Res. Vet. Sci. 36, 37-42

Haydée, S. C. (1997):

Hämatologische und klinisch-chemische Referenzwerte und Werte bei ausgesuchten Krankheiten im Blut einiger im Zoologischen Garten Leipzig gehaltener Huftiere.

Leipzig, Univ., Fachber. Veterinärmed., Diss.

Hayhoe, F. G. J., u. D. Quaglino (1980):

Hematological cytochemistry.

Churchill Livingstone, Edinburgh

Haas, H., u. P. Tschudi (1990):

Blut und Knochenmark.

In: W. Mosimann, T. Kohler u. A. Abou-Elmagd:

Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere.

Parey Verlag, Berlin, Hamburg. S. 98-111

Heilmeyer, L., u. R. Westhäuser (1932):

Reifungsstadien überlebender Retikulozyten in vitro und ihre Bedeutung für die Schätzung der Hämoglobinproduktion in vivo.

Z. Klein. Med. 121, 361

Hirsch, J. G. (1962):

Cinemicphotographic observations on granule lysis in polymorphonuclear leukocytes during phagocytosis.

J. Exp. Med. 116, 827

Horwitz, M. A. (1984):

Phagocytosis of the legionnaires disease bacterium (*Legionella Pneumophila*) occurs by a novel mechanism: engulfment within a pseudopod coil.

Cell. 36, 27-33

Howard, M., u. W. E. Paul (1983):

Regulation of B-cell growth and differentiation by soluble factors.

Ann. Rev. Immunol. 1, 307

Hübscher, T. (1975):

Role of the eosinophil in the allergic reactions. I. EDI – an eosinophil-derived inhibitor of histamine release.

J. Immunol. 114, 1379

Huisman, T. H., u. A. Miller (1972):

Hemoglobin types in Barbary sheep; absence of a β -production in a homozygous animal during severe anemia.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 140, 815-819

Imber, M. J., S. V. Pizzo, W. J. Johnson u. D. O. Adams (1982):

Selective diminution of the binding of mannose by murine macrophages in the late stages of activation.

J. Biol. Chem. 257, 5129-5135

Iscoe, N. N., J. E. Till u. E. A. McCulloch (1970):

The proliferative states of mouse granulopoietic progenitor cells.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 134, 33-36

Ishizaka, T., D. H. Conrad, E. S. Schulman, A. R. Sterk, C. G. Ko u. K. Ishizaka (1984):

IgE-mediated triggering signals for mediator release from human mast cells and basophiles.

Fed. Proc. 43, 2840-2845

Jaffe, P. (1960):

Differences in number of erythrocytes between inbred lines of chickens.

Nature. 186, 978-979

Jain, N. C., u. K. S. Keeton (1974):

Morphology of camel and Llama erythrocytes as viewed with the scanning electron microscope.

Brit. vet. J. 130, 288-291

Jainudeen, M. R., u. J. B. Jayasinghe (1971):

Hemogram of the domesticated Asiatic elephant (*Elephas Maximus*).

J. Zoo Anim. Med. 2, 5 – 11

Jandl, J. H., J. K. Inman, R. L. Simmons u. D. W. Allen (1959):

Transfer of iron from serum iron binding protein to human reticulocytes.

J. Clin. Invest. 38, 161

Janeway, C. A. (1997):

Immunologie.

2. Aufl., Spektrum Verlag, Heidelberg, Berlin

Johnson, E. H., D. E. Muirhead, R. Al-Busaidy u. B. E. Musa (1999):

The ultrastructural morphology of the camel eosinophile.

Vet. J. 157, 79-81

Johnston, R. B. (1981):

Enhancement of phagocytosis-associated oxidative metabolism as a manifestation of macrophage activation.

Lymphokines. 3, 33

Jorg, A., W. R. Henderson, R. C. Murphy u. S. J. Klebanoff (1982):

Leukotriene generation by eosinophils.

J. Exp. Med. 155, 390-402

Jubinsky, P., u. R. Stanley (1985):

Purification of hemopoietin 1. A multilineage hemopoietic growth factor.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82, 2764-2768

Jungi, T. W. (2000):

Klinische Veterinärimmunologie.

Enke Verlag, Stuttgart

Kane, S. P., u. T. J. Peters (1985):

Analytical subcellular fractionation of human granulocytes with references to the localization of vitamin B12-binding protein.

Clin. Sci. Mol. Med. 49, 171

Kaneko, J., u. C. E. Cornelius u. W. P. Heuschele (1962):

Erythrocyte survival studies in domestic and bighorn sheep, using glycine-2-C14.

Am. J. Vet. Res. 22, 683-685

Kaplow, L. S. (1963):

Cytochemistry of leukocyte alkaline phosphatase: use of complex naphthol AS phosphates in azodye-coupling techniques.

Am. J. Clin. Pathol. 39, 439

Karnovsky, M. L., u. J. K. Lazdins (1978):

Biochemical criteria for activated macrophages.

J. Immunol. 121, 809-813

Katz, D. H. (1982):

Lymphocyte differentiation, recognition, and regulation.

Academic Press, New York

Katz, H. R., P. A. LeBlanc u. S. W. Russel (1981):

An antigenic determinant shared by mononuclear phagocytes and mast cells, as defined by monoclonal antibody.

J. Reticuloendothel. Soc. 30, 439-443

Kaye, J., B. Jones u. C. A. Janeway (1984):

The structure and function of T- cell receptor complexes.

Immunol. Rev. 81, 39-63

Kehrl, J. H., A. Muraguchi, J. L. Butler, R. J. Falkoff u. A. S. Fauci (1984):

Human B-cell activation, proliferation and differentiation.

Immunol. Rev. 78, 75-96

Keller, P., u. U. Freudiger (1983):

Atlas zur Hämatologie von Hund und Katze.

Parey Verlag Berlin, Hamburg

Kendal, H., R. Isaza u. J. Harvey (2001):

Clinicopathologic findings in mycobacterium tuberculosis culture-positive elephants in comparison to clinically normal elephants.

In: 2001 Proceedings AAZV, AAWV, ARAV, NAZWV Joint Conference.

Khodadad, J. K., u. R. S. Weinstein (1983):

The band 3-rich membrane of Llama erythrocytes: Studies on cell shape and the organisation of membrane proteins.

J. Membr. Biol. 72, 161-171

Kinkade, J. M., S. O. Pember, K. C. Barnes, R. Shapira, J. K. Spitznagel u. L. E. Martin (1983):

Differential distribution of distinct forms of myeloperoxidase in different azurophilic granule subpopulations from human neutrophils.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 114, 296-303

Knoll, W. (1949):

Die Blutbildung beim Embryo.

Acta Hematol. 2, 269

Kobayasi, T., K. Midtgard u. G. Aboe-Hansen G. (1968):

Ultrastructure of human mast cell granules.

J. Ultrastr. Res. 23, 153-165

Kock, R. A., S. R. O. Mihok, J. Wambua, J. Mwanzia u. K. Saigawa (1999):

Effects of translocation on hematologic parameters of free-ranging black rhinoceros in Kenya.

J. Zoo Wildl. Med. 30, 389-396

Kolb, E., H. Gürtler, H. A. Ketz, L. Schröder u. H. Seidel (1989):

Lehrbuch der Physiologie der Haustiere

5. Aufl., Fischer Verlag, Jena

Konuk, T. (1970):

The microscopic appearance of camel and Llama erythrocytes as viewed with the scanning electron microscope.

Br. Vet. J. 130, 288-290

Kosenow, W. (1962):

Nuclear appendages in leukocytes and the sex pattern of chromosomes.

In: H. Braunsteiner, u. D. Zucker-Franklin: The Physiology and Pathology of Leukocytes.

Grune and Stratton Verlag, New York. S.69

Kospakov, Z. K. (1978):

Cell content in the milk of Bacterian Camels, depending on stage of lactation and condition of the udder.

Vet. Bull. 48, 6960

Kraft, W., u. U. M. Dürr (1999):

Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.

5. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, New York

Kurland, J. I., H. E. Broxmeyer, L. M. Pelus, R. S. Bockman u. M. A. Moore (1978):

Role for monocytemacrophage derived colony stimulating factor and prostaglandin E in the positive and negative feedback control of myeloid stem cell proliferation.

Blood. 52, 388-407

Lacelle, P. L., E. A. Evans u. R. M. Hochmuth (1977):

Erythrocyte membrane elasticity, fragmentation and lysis.

Blood Cells. 3, 335

Lajtha, L. G. (1978):

Discussion on the meaning of the term amplification.

Blood Cells. 4, 171

Leary, A. G., u. M. Ogawa (1984):

Identification of pure and mixed colonies in culture of human peripheral blood and marrow cells.

Blood. 64, 78-83

Leffell, M. S., u. J. K. Spitznagel (1972):

Association of lactoferrin with lysozym in granules of human polymorphonuclear leukocytes.

Infect. Immun. 6, 761-765

Leonard, E. J., u. A. Skeel (1985):

Separation of human basophiles into two fractions with different density and histamine content.

J. All. Clin. Immunol. 76, 556-562

Levine, R. F., K. C. Hazzard u. A. D. Lamberg (1968):

The significance of megakaryocyte size.

Blood. 32, 102

Lewis, J. H. (1974):

Comparative hematology: studies on elephants.

Comp. Biochem. Physiol. A49, 175-181

Lewis, J. H. (1976):

Comparative hematology-studies on camelidae.

Comp. Biochem. Physiol. A55, 367-371

Lewis, R. A., K. F. Austen, J. M. Drazen, D. A. Clark u. E. J. Corey (1974):

Slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) by arylsulfatases.

J. Immunol. 113, 316

Lichtman, M. A., J. K. Chamberlain u. A. Santillo (1978):

Factors thought to contribute to the regulation of egress of cells from marrow.

In: R. Silber, J. Lo Bue u. A. S. Gordon: The Year in Hematology.

Plenum Medical Book, New York, N.Y. S.243

Liebich, H. (1999):

Funktionelle Histologie der Haussäugetiere: Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis,

3. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, New York

Livne, A., u. P. J. Kuiper (1973):

Unique properties of the camel erythrocyte membrane.

Biochem. Biophys. Acta 318, 41-49

Löffler, H. u. J. Rastetter (1999):

Atlas der klinischen Hämatologie.

5. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg

Mahmoud, A. A., M. K. Stone u. R. W. Kellermeyer (1977):

Eosinophilopoietin: a circulating low molecular weight peptide-like substance which stimulates production of eosinophils in mice.

J. clin. Invest. 60, 675-682

Majno, G., u. G. E. Palade (1961a):

Studies on inflammation. I. the effect of histamine and serotonin on vascular permeability. An electron microscopic study.

J. Biophys. Biochem. Cytol. 11, 571

Majno, G., u. G. E. Palade (1961b):

Studies on inflammation. II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree: atopographic study.

J. Biophys. Biochem. Cytol. 11, 607

March, C., B. Mosley, A. Larsen, D. Cerretti, G. Brader, V. Price, S. Gillis, C. Henney, S. Kronheim, K. Grabstein, P. Conlon, T. Hopp u. D. Cosman (1985):

Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNA. Nature. 315, 641-647

Marcus, A. J. (1984):

The eicosanoids in biology and medicine.

J. Lipid Res. 25, 1511-1516

Marmont, A. (1960):

Acridine orange fluorescence microscopy in hematology.

In: 7. Proc. Congr. Europ. Hematol. Part 2, S. 361

Marmont, A. (1979):

Transplantation hemopoiesis. Morphological bone marrow studies after allergenic marrow transplantation in man for severe aplastic anemia and acute leukemia.

Nouv. Rev. Franc. Hematol. 21, 133-148

- Marrack, P., S. D. Jr. Graham, E. Dushnir, H. J. Leibson, N. Roehm u. J. W. Kappler (1982):
Nonspecific factors in B- cell responses.
Immunol. Rev. 63, 99-106
- Martinov, S. P., G. V. Popov u. C. Schoilew (1987):
Äthiologische und pathologische Parallelen beim Chlamydienabort der Schafe.
Dtsch. tierärztl. Wochenschrift. 94, 114-116
- Maximov, A. (1904):
Über entzündliche Bindegewebsneubildung bei der weißen Ratte und die dabei auftretenden
Veränderungen der Mastzellen und Fettzellen.
Beitr. Pathol. Anat. Allgem. Pathol. 35, 93
- McDonald, T. P., M. Cottrell, R. Cliff u. K. Lane (1974):
Purification and assay of thrombopoietin.
Exp. Hematol. 2, 355-361
- McEwen, B. J. (1972):
Eosinophiles: a review.
Vet. Res. Com. 16, 11-44
- McPherson, R. A., W. H. Sawyer u. L. Tilley (1993):
Band 3 Mobility in camelid elliptocytes: Implications for erythrocyte shape.
Biochemistry. 32, 6696-6702
- Meier, H. L., L. W. Heck, E. S. Schulman u. D. W. MacGlashan (1985):
Purified human mast cells and basophiles release human elastase and cathepsin G by IgE-
mediated mechanism.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 77, 179-183
- Melcher, F., u. J. Andersson (1984):
B-cell activation: three steps and their variations.
Cell. 37, 715

Metcalf, D. (1985):

The granulocyte-macrophage colony stimulation factors.

Science. 229, 5-6

Michels, W. A. (1963):

The mast cells.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 103, 235

Miller, F., E. de Harven u. G. E. Palade (1966):

The structure of eosinophil leukocyte granules in rodents and man.

J. Cell Biol. 31, 349

Miller, F., u. V. Herzog (1969):

Die Lokalisation von Peroxydase und saure Phosphatase in eosinophilen Leukozyten während der Reifung.

Z. Zellforsch. 97, 84

Mizel, S. B. (1982):

Interleukin-1 and T-cell activation.

Immunol. Rev. 63, 51-72

Mohammed, M., M. Abdelhamid u. A. Lacatelli (1984):

Water deprivation effects on the hematological and hematochemical pictures of Camelus Dromedarius.

Rev. Elev. Vet. Pay. Trop. 37, 313-317

Mosimann, W., T. Kohler u. A. Abou-Elmagd. (1990):

Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere.

Parey Verlag, Berlin, Hamburg

Muggli, R., u. H. R. Baumgartner (1973):

Collagen induced platelet aggregation: requirement for tropocollagen multimers.

Thrombosis Res. 3, 715

Muraguchi, A., J. H. Kehrl, J. L. Butler u. A. S. Fauci (1984):

Regulation of human B-cell activation, proliferation, and differentiation by soluble factors.

J. Clin. Immunol. 4, 337-347

Nadler, C. F., A. Woolf u. K. E. Harris (1971):

The transferrins and hemoglobins of Bighorn Sheep, Dall Sheep and Mufflon.

Comp. Biochem. Physiol. B40, 567-570

Nakahata, T., u. M. Ogawa (1982):

Identification in culture of a class of hemopoietic colony-forming units with extensive capability to self-renew and generate multipotential hemopoietic colonies.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 79, 3843-3847

Nash, T. W., D. M. Libby u. M. A. Horwitz (1984):

Interaction between the legionnaires disease bacterium (*Legionella Pneumophila*) and human alveolar macrophages: influence of antibody, lymphokines and hydrocortisone.

J. Clin. Invest. 74, 771-782

Nathan, C., L. Brukner, G. Kaplan, J. Unkeless u. Z. Cohn (1980):

Role of activated macrophages in antibody-dependent lysis of tumor cells.

J. Exp. Med. 152, 183-197

Nichols, B., D. F. Bainton u. M. G. Farquhar (1971):

Differentiation of monocytes: origin, nature, and fate of their azurphil granules.

Journal of Cell Biology, 50, 498-515

Nicola, N. A., u. G. R. Johnson (1982):

The production of committed hemopoietic colony-forming cells from mutipotent precursor cells in vitro.

Blood. 60, 1019-1029

Nimitsuntiwong, W., S. Homswat, U. Boonprakob, S. Kaewmokul u. A. Schmidt (2000):

Hematological and plasma biochemical values in captive eld's-brow antlered deer in Thailand.

J. Vet. Med. Sci. 62(1), 93-95

Nirmalan, G., S. G. Nair u. K. J. Simon (1967):

Hematology of the Indian elephant (*Elephas Maximus*).

Can. J. Physiol. Pharmacol. 45, 985-991

Olsson, I., A. M. Persson u. I. Winqvist (1986):

Biochemical properties of the eosinophil cationic protein (ECP) and studies of biosynthesis in vitro in marrow cells from patients with eosinophilia.

Blood. 67, 498-503

Olsson, I., Venge P., J.K. Spitznagel u. R.I. Lehrer (1977):

Arginin-rich cationic proteins of human eosinophil granules.

Lab. Invest. 36, 493-500

Omorphos, S. A., C. M. Hawkey u. C. Rice-Evans (1989):

The elliptocyte: A study of the relationship between cell shape and membrane structure using the camelid erythrocyte as a model.

Comp. Biochem. Physiol. B94(4), 789-795

Oppenheim, J., E. Kovacs, K. Matsushima u. S. Durum (1986):

There is more than one interleukin-1.

Immunol. Today. 7, 45

Ostendorf, P. C., u. S. Seeber (1997):

Hämatologie und Onkologie.

Urban u. Schwarzenberg Verlag, München, Wien

Oyewale, J. O. (1991):

Osmotic fragility of erythrocytes of West African Dwarf sheep and goats: effects of temperature and pH.

Brit. Vet. J. 147, 163-170

Packham, N. A., u. J. F. Mustard (1970):

Clinical pharmacology of platelets.

Blood. 50, 555

Padawer, J. (1969):

Uptake of colloidal thorium dioxide by mast cells.

J. Cell Biol. 40, 747-760

Parmley, R. T., u. S. S. Spicer (1974):

Cytochemical and ultrastructural identification of a small type of granule in human late eosinophils.

Labor. Invest. 30, 557-567

Peters, M. S., A. L. Schroeter, G. M. Kephart u. G. J. Gleich (1983):

Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria.

J. Invest. Dermatol. 81, 39-43

Pike, B. L., u. W. A. Robinson (1970):

Human bone marrow colony growth in agar gel.

J. Cell. Physiol. 76, 77

Pluznik, D., u. L. Sachs (1965):

The cloning of normal mast cells in tissue culture.

J. Cell. Comp. Physiol. 66, 319-324

Pospisil, J., u. F. Kase (1984):

Basic hematological values in antelopes.

Comp. Biochem. Physiol. 78(4), 799-807

Pschyrembel, W. (1996):

Klinisches Wörterbuch.

257. Aufl., de Gruyter Verlag, Berlin

Ralston, G. B. (1975):

Proteins of the camel erythrocyte membrane.

Biochem. Biophys. Acta. 401, 83-94

- Ratnasooriya, W. D., S. B. U. Fernando, A. M. V. R. Manatunga, H. S. Caldera; G. K. Liyanage u. G. A. S. Premakumara (1990):
Haematological values for adult Asian elephants (*Elephas maximus maximus*) at the Pinnawala Elephant Orphanage, Sri Lanka.
Med. Sci. Res. 18, 899-902
- Reiley, J. F., u. G. B. West (1953):
The presence of histamine in tissue mast cells.
J. Physiol. 120, 528
- Reinherz, E. L., u. S. F. Schlossman (1980):
The differentiation and function of human T-lymphocytes. A review.
Cell. 19, 821-827
- Rinehart, J. J., P. Lange, B. T. Gormus u. M. E. Kaplan (1978):
Human monocyte induced tumor cell cytotoxicity.
Blood. 52, 211-220
- Ritchie, A., u. H. E. Broxmeyer (1999):
Critical reviews in oncology.
Hematology. 31, 169-191
- Ritz, J., J. M. Pesando, J. Notis-McConarty, H. Lazarus u. S. F. Schlossman (1980):
A monoclonal antibody to human acute lymphoblastic leukaemia antigen.
Nature. 283, 583-585
- Rohr, K. (1960):
Das menschliche Knochenmark.
Thieme Verlag, Stuttgart
- Rytömaa, T. (1978):
Chalones and blood cells.
In: R. Silber, J. Lo Bue u. A. Gordon:
The Year in Hematology.
Plenum Medical Book, New York, N.Y. S.321

Safer, A. M., u. K. S. Abou-Salem (1993):

An ultrastructural study of the erythrocytes associated with hematochemical data of the camel
camelus dromedaries.

Eur. J. Morphol. 31(4), 275-284

Sarkar, M., S. K. Barari, D. B. Mandal, U. A. Nandankar, A. Basu, T. K. Mohanty u. S. Ray
(1999):

The Effect of anti-coagulants on the osmotic fragility of erythrocytes in the yak.

Vet. J. 157(1), 91-93

Schalm, O. W., N. C. Jain u. E. J. Carroll (1975):

Veterinary Hematology.

Lea & Febiger, Philadelphia

Scharf, R. E. (1997)

In: P. C. Ostendorf u. S. Seeber:

Hämatologie und Onkologie.

Urban u. Schwarzenberg Verlag, München, Wien. S.49-64

Schiffer, L. M. (1962):

Fluorescence microscopy with acridine orange: a study of hemopoietic cells in fixed
preparations.

Blood. 19, 200

Schnorr, B. (1996):

Embryologie der Haustiere: ein Kurzlehrbuch,

3. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart

Schofield, R., u. L. G. Lajtha (1976):

Cellular kinetics of erythropoiesis.

In: Congenital disorders of Erythropoiesis.

Ciba Foundation Symposium, Elsevier North Holland 37, 3

Scolley, R. (1983):

Intrathymic events in the differentiation of T-lymphocytes: a continuing enigma.

Immunol. Today. 4, 282

Segal, A. W., J. Dorling u. S. Coade (1980):

Kinetics of fusion of the cytoplasmic granules with phagocytic vacuoles in human polymorphonuclear leukocytes.

J. Cell Biol. 85, 42-59

Seligman, P. A. (1983):

Structure and function of the transferrin receptor.

Progr. Hematol. 13, 131-147

Selye, H. (1966):

Experiment und praktische Medizin.

Dtsch. Med. Zeitschr. 24, 717

Shannon, W. A., u. D. M. Zellmer (1982):

Heterogeneity in polymorphonuclear leukocyte neutrophil granules.

Histochem. J. 14, 847-850

Silva, I., u. V. Kuruwita (1993):

Hematology, plasma and serum biochemistry values in free-ranging elephants in Sri Lanka.

J. Zoo Wildl. Med. 24(4), 434-439

Silverstein, S. C., R. M. Steinman u. Z. A. Cohn (1977):

Endocytosis.

Ann. Rev. Biochem. 46, 669-722

Smith, J. E., M. Mohandas u. S. B. Shohet (1979):

Variability in erythrocyte deformability among various animals.

Am. J. Physiol. 236, H725-H730

Smollich, A., u. G. Michel (1992):

Mikroskopische Anatomie der Haustiere.

2. Aufl., Fischer Verlag, Jena, Stuttgart

Stormont, C., Y. Suzuki, G. E. Bradford u. P. King (1968):

A survey of hemoglobins, transferrins and certain red cell antigens in nine breeds of sheep.
Genetics. 60, 363-371

Strassmann, G., T. A. Springer, S. J. Haskill, C. C. Miraglia, L. L. Lanier u. D. O. Adams (1985):

Antigens associated with the activation of murine mononuclear phagocytes in vivo: differential expression of lymphocyte function associated antigen in the several stages of development.

Cell. Immunol. 94, 265-275

Sullivan, A. L., J. A. Grasso u. L. R. Weintraub (1976):

Micropinocytosis of transferrin by developing red cells: an electron-microscopic study utilizing ferritin-conjugated transferrin and ferritin-conjugated antibodies to transferrin.

Blood. 47, 133-143

Swanson, J. A., B. D. Yirinec u. S. C. Silverstein (1985):

Phosphor esters and peroxidase stimulate pinocytosis and redirect the flow of pinocytosed fluid in macrophages.

J. Cell. Biol. 100, 851-859

Takemura, R., u. Z. Werb (1984):

Secretory products of macrophages and their physiological functions.

Am. J. Physiol. 246 (Cell Physiol. 15), C1

Tanaka, Y., G. Brecher u. B. Bull (1966):

Ferritin localization on the erythroblast cell membrane and rhopheocytosis in hypersiderotic human bone marrow.

Blood. 28, 758-769

Taniguchi, T., H. Matsui, T. Fujita, C. Takaoka, N. Kashima, R. Yoshimoto u. J. Hamuro (1983):

Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2.

Nature. 302, 305-310

Tasaka, D., K. Endo u. H. Yamasaki (1972):

Degranulation and histamine release in focal antigen-antibody reaction by means of microelectrophoresis in a single rat mesentery mast cell.

Jpn. J. Pharmacol. 22, 89-95

Tavassoli, M., u. W. H. Crosby (1973):

Fate of the nucleus of the marrow erythroblast.

Science. 179, 912-913

Tell, L., M. B. Kabur, W. L. Smith, L. Gage u. J. S. Cullor (1999):

Oxygen radical production by Asian elephant heterophils and Holstein cattle neutrophils.

J. Zoo Wildl. Med. 30(3), 402-407

Theoharides, T. C., S. K. Kops, P. K. Bondy u. P. W. Askenase (1985):

Differential release of serotonin without comparable histamine under diverse conditions in the rat mast cell.

Biochem. Pharmacol. 34, 1389-1398

Thorell, B. (1947):

Studies on the formation of cellular substance during blood cell production.

Acta Med. Scand. Suppl. 200

Timonen, T., J. R. Ortaldo u. R. B. Herberman (1981):

Characterization of human large granular lymphocytes and relationship to natural killer and K- cells.

J. Exp. Med. 153, 569-582

Tranzer, P. J., u. H. R. Baumgartner (1967):

Filling gaps in the vascular endothelium with blood platelets.

Nature. 216, 1126-1128

Trubowitz, S., D. Feldman, S. W. Morgenstern u. M. Hunty (1961):

The isolation, purification and properties of the alkaline phosphatase of human leukocytes.

Biochem. J. 80, 369

Tucker, E. M., u. S. W. Clarke (1980):

Comparative aspects of biochemical polymorphism in the blood of caprinae species and their hybrids.

Anim. Blood Groups Biochem. Genet. 11, 163-183

Tumbleson, M. E., C. C. Middleton u. J. D. Wallach (1970):

Serum biochemic and hematologic parameters of adult aoudads (*Ammotragus Lervia*) in captivity.

Lab. Anim. Care. 20(2), 242-245

Unkeless, J. C., u. S. D. Wright (1984):

Structure and modulation of Fc and complement receptors.

Contemp. Top. Immunobiol. 14, 171-187

Van Deurs, B., u. O. Behnke (1980):

Membrane structure of nonactivated and activated human blood platelets as revealed by freeze-fracture: Evidence for particle redistribution during platelet contraction.

J. Cell Biol. 87, 209-218

Van Furth, R., Z. A. Cohn, J. G. Hirsch, J. H. Humphrey, W. G. Spector u. H. L. Langevoort (1972):

The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells.

WHO bull. 46, 845-852

Van Furth, R., J. A. Raeburn u. T. L. van Zwet (1979):

Characteristics of human mononuclear phagocytes.

Blood. 54, 485-500

Van Housten, D., M. G. Weiser, L. Johnson u. F. Garry (1992):

Reference hematologic values and morphologic features of blood cells in healthy adult Llamas.

Am. J. Vet. Res. 53(10), 1773-1775

Vercauteren, R. (1953):

The properties of the isolated granules from blood eosinophils.

Enzymologia. 16, 1

Vodinelich, L., W. Tax, Y. Bai, S. Pegram, P. Capel u. M. F. Greaves (1983):

A monoclonal antibody (WT1) for detecting leukemias of T-cell precursors.

Blood. 62, 1108-1113

Vollrath, L., u. T. Wahlin (1970):

Über die Entstehung von Mastzellgranula.

Z. Zellforsch. 111, 286-292

Walker, W. S., u. S. E. Yen (1982):

Complement receptor phenotypes of culture-derived murine macrophages.

J. Cell. Physiol. 110, 277-284

Ward, P. A. (1974):

Leukotaxis and leukotactic disorders.

Am. J. Pathol. 77, 520-538

Warfel, A. H., u. J. W. Hadden (1978):

Macrophage fusion factor elicited from BCG-sensitised lymphocytes.

Am. J. Pathol. 93, 753-770

Wetzel, B. K. (1970):

The fine structure and cytochemistry of developing granulocytes with special reference to the rabbit.

In: A. S. Gordon: Regulation of Hematopoiesis.

Appleton-Century Croft, New York. S.819

Whang, J., E. Frei, J. H. Tjio, P. P. Carbone u. G. Brecher (1978):

The distribution of the Philadelphia chromosome in patients with chronic myelocytic leukemia.

Blood. 22, 664

Whitelaw, D. M. (1972):

Observations on human monocyte kinetics after pulse labelling.

Cell Tissue Kinet. 5, 311-317

Wilson, J. B., W. C. Edwards, M. McDaniel, M. M. Dobbs u. T. H. Huisman (1966):

The structure of sheep hemoglobins: II. The amino acid composition of the tryptic peptides of non-alpha chains of hemoglobins A, B, C, and F.

Arch. Biochem. Biophys. 115, 385-400

Wilson, J. B., A. Miller u. T. H. Huisman (1970):

Production of hemoglobin C in the Moufflon (*Ovis musimon* Pallas, 1811) and the Barbary sheep (*Ammotragus lervia* Pallas, 1777) during experimental anemia: amino acid composition of tryptic peptides from the beta B and bet C chains.

J. Biochem. Genet. 4, 677-688

Winqvist, G. (1963):

Electron microscopy of the basophilic granulocyte.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 103, 352

Wintrobe, M. M. (1967):

Clinical Hematology

Kimpton, London

Wolf, M. S., u. J. J. Trentin (1968):

Hemopoietic colony studies. V. Effect of hemopoietic organ stroma on differentiation of pluripotente stem cells.

J. Exp. Med. 127, 205-214

Yamada, E. (1957):

The fine structure of the megakaryocytes in the mouse spleen.

Acta. Ana.29, 267

Yamamoto, K., u. R. B. Johnston (1984):

Dissociation of phagocytosis from stimulation of the oxidative metabolic burst in macrophages.

J. Exp. Med. 159, 405-416

Yokota, S., W. Deimann, T. Hashimoto u. H. D. Fahimi (1983):

Immunocytochemical localization of two peroxisomal enzymes of lipid beta-oxidation in specific granules of rat eosinophils.

Histochemistry. 78, 425-433

Zucker-Franklin, D. (1967):

Electron microscopic study of human basophiles.

Blood. 29, 878-890

Zucker-Franklin, D. (1968):

Electron microscopic studies of human granulocytes: structural variations related to function.

Semin. Hematol. 5, 109-133

Zucker-Franklin, D. (1975a):

Physiological and pathological variations in the ultrastructure of neutrophils and monocytes.

Clin. Hematol. 4, 485-508

Zucker-Franklin, D. (1975b):

Ultrastructural studies of hematopoietic elements in relation to the myelofibrosis-osteosclerosis syndrome: Megakaryocytes and platelets.

Adv. Biosc. 16, 127

Zucker-Franklin, D. (1981a):

Endocytosis by human platelets: metabolic and freeze-fracture studies.

J. Cell Biol. 91, 706-715

Zucker-Franklin, D. (1981b):

Structure and maturation of eosinophils.

In: A. A. Mahmoud u. K. F. Austen: The eosinophil in health and disease.

Grune and Stratton, New York. S.246

Zucker-Franklin, D., K. A. Benson u. K. M. Myers (1985):

Absence of a surface-connected canalicular system in bovine platelets.

Blood. 65, 241-244

Zucker-Franklin, D., M. Davidson u. L. Thomas (1966):

The interaction of mycoplasmas with mammalian cells I. HeLa cells, neutrophils and eosinophils.

J. Exp. Med. 124, 521-532

Zucker-Franklin, D., M. F. Greaves, C. E. Grossi u. A. M. Marmont (1990):

Atlas der Blutzellen – Funktion und Pathologie.

2. Aufl. Urban u. Schwarzenberg Verlag, Stuttgart, New York

Zucker-Franklin, D., u. G. Grusky (1972):

The actin and myosin filaments of human and bovine blood platelets.

J. Clin. Invest. 51, 419-430

Zucker-Franklin, D., G. Grusky u. P. L'Esperance (1974):

Granulocyte colonies derived from lymphocyte fractions of normal human blood.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 71, 2711-2714

Zucker-Franklin, D., u. G. Grusky (1976):

The identification of eosinophil colonies in soft-agar cultures by differential staining for peroxidase.

J. Histochem. Cytochem. 24, 1270-1272

Zucker-Franklin, D., u. J. G. Hirsch (1964):

Electron microscopic studies on the degranulation of rabbit peritoneal leukocytes during phagocytosis.

J. Exp. Med. 120, 569

Zucker-Franklin, D., R. L. Nachman u. A. J. Marcus (1967):

Ultrastructure of thrombosthenin, the contractile protein of human blood platelets.

Science. 157, 945

Zucker-Franklin, D., u. S. Petrusson (1984):

Thrombocytopoiesis – Analysis by membrane tracer and freeze-fracture studies on fresh human and culture mouse megakaryocyte.

J. Cell Biol. 99, 390-402

Zucker-Franklin, D., u. L. Dosenberg (1977):

Platelet interaction with modified articular cartilage: is possible relevance to joint repair.

J. Clin. Invest. 59, 641-651

Zweygarth, E. (1984):

Isolation of mononuclear cells from the peripheral blood of camels (*Camelus Dromedarius*),

Zentralbl. Veterinärmed. B 31(10): 786-789

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Eulenberger danke ich für die Überlassung des Themas, des Materials und seine immer gern gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. In vielen Durststrecken hatte er immer ein auferbauendes Wort.

Herrn Prof. Dr. Seeger danke ich für die großzügige Öffnung der Labore im Bereich Histologie/Embryologie des Veterinär-Anatomischen Instituts und die zeitaufwendige Einarbeitung an der Bildanalyse. Beides war sehr wichtig für die Umsetzung des gesamten Projektes.

Bei Frau Bachmann möchte ich mich für die Erstellung der meisten Präparate bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. Kacza, Herrn Dr. Schüppel und Herrn Prof. Alber für die Beratung und praktischen Ratschläge während der Erstellung der Arbeit.

Auch bei Herrn Prof. Hascher und Frau Dr. Nicola Raasch bedanke ich mich für die Durchsicht der englischen Übersetzung.

Weiterhin möchte ich an dieser Stelle Jörg Singer und Dipl. Ing. Bernd Schweikert erwähnen, die bei so manchen Computerabstürzen und beim Druck unentbehrliche Hilfe waren.

Mit viel Geduld und Liebe begleiteten mich meine Frau und meine 3 Kinder bei der Arbeit, auch ihnen Danke ich von Herzen.

Zuletzt Danke ich meinem Herrn Jesus Christus, er ist der Anfang und das Ende und soll es auch in dieser Arbeit sein. Ihm gebührt alle Ehre.